

PCT/JP03/16131

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

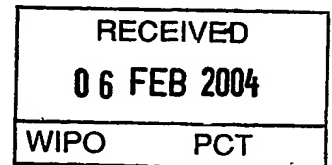
16.12.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2002年12月17日

出 願 番 号
Application Number: 特願2002-365927
[ST. 10/C]: [JP2002-365927]



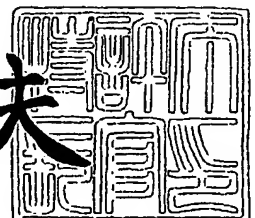
出 願 人
Applicant(s): 浜理薬品工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 1月23日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特2003-3112482

【書類名】 特許願

【整理番号】 DH13J916

【提出日】 平成14年12月17日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/53

【発明者】

 【住所又は居所】 京都府長岡京市高台西 6 番 1 0

 【氏名】 前田 四郎

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府高槻市明野町 1 0 - 1 2

 【氏名】 喜多 登志子

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県西宮市門戸荘 2 番 2 1 号

 【氏名】 目黒 寛司

【特許出願人】

 【識別番号】 000236573

 【氏名又は名称】 浜理薬品工業株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100077012

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 岩谷 龍

 【電話番号】 06-4796-1300

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 066372

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

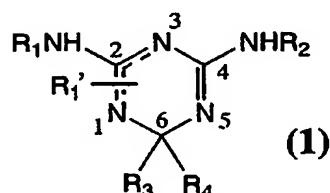
【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規 2, 4-ジアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 (1) ;

【化 1】



(式中、 R_1 は、(i)水素、(ii)置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(iii) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iv) 置換基を有してもよい複素環基もしくは複素環アルキル基、または(v) 置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキル-アルキル基を表す。

$R_{1'}$ は、(a) R_1 が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の 1 位に置換している (i)置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(ii) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iii)置換基を有してもよい複素環基もしくは複素環アルキル基、または(iv)置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキル-アルキル基を表し、(b) R_1 が水素以外のときは、ジヒドロトリアジン環の 1 位または 3 位の窒素原子に結合している水素を表す。

R_2 は、水素または置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 16 のアルキル基を表し、

R_3 は、水素または置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表し、

R_4 は、水素または置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 16 のアルキル基を表す。

ただし、 R_2 および R_4 の少なくとも一方は、置換基を有してもよい炭素数 6 ~ 16 のアルキル基である。また、 R_3 、 R_4 およびそれらが結合している炭素原子が一緒になって、スピロシクロアルカンまたはアルキルスピロシクロアルカン

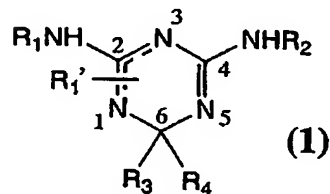
を形成することができる。

破線は二重結合の位置が1、2位または2、3位のいずれかであることを表す。)

で示される化合物またはその塩（但し、(a) R_1 、 R_2 および R_3 が水素、 $R_{1'}$ がベンジル基、 R_4 が $C_{11}H_{23}$ である化合物と、(b) R_1 および R_2 が水素、 R_3 がメチル基、 $R_{1'}$ が4-クロルフェニル基、 R_4 が $C_{11}H_{23}$ である化合物を除く。)

【請求項2】 下記一般式(1)；

【化2】



(式中、 R_1 は、(i)水素、(ii)置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(iii) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iv) 置換基を有してもよい複素環基もしくは複素環アルキル基、または(v) 置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキル-アルキル基を表す。

$R_{1'}$ は、(a) R_1 が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の1位に置換している(i)置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(ii) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iii)置換基を有してもよい複素環基もしくは複素環アルキル基、または(iv)置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキル-アルキル基を表し、(b) R_1 が水素以外のときは、ジヒドロトリアジン環の1位または3位の窒素原子に結合している水素を表す。

R_2 は、水素または置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基を表す。

R_3 は、水素または置換基を有してもよい炭素数1～3のアルキル基を表し、 R_4 は、水素または置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基を表す。

R₃、R₄ およびそれらが結合している炭素原子が一緒になって、スピロシクロアルカンまたはアルキルスピロシクロアルカンを形成することができる。

破線は二重結合の位置が1、2位または2、3位のいずれかであることを表す。)

で示される化合物またはその薬理学的に許容され得る塩を含有することを特徴とする抗菌剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は抗菌剤として有用な新規2, 4-ジアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】

種々の殺菌・消毒剤、抗生物質、合成抗菌剤などの開発により多くの感染症が克服され、人類の平均寿命の大幅な延長が達成された。しかし、一方ではこれら薬剤に対する耐性菌が数多く出現するとともに、高齢者などにおいては免疫低下などの原因により、通常では感染力の弱い細菌によるいわゆる日和見感染症も増加しており、院内感染やその他施設での集団感染が増加するなど大きな社会問題になっている。特に近年、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)やバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)あるいは最近ではバンコマイシン耐性MRSA、多剤耐性緑膿菌やセラチア菌などによる従来の薬剤では治療できない感染症が急増しており、これらの有効な予防や治療法の開発が切望されている。

【0003】

2, 4-ジアミノ-1, 3, 5-トリアジン化合物については50数年前に抗マラリア剤Proguanilの活性代謝産物としてCycloguanilが発見(非特許文献1, 2)されて以来、種々の特許出願あるいは研究報告がなされている。

例えば、非特許文献3および4に抗ビタミン、抗マラリア、抗癌、抗コクシジウム活性化合物に関する研究報告がなされている。また、特許文献1に殺虫剤に関する特許出願が、特許文献2および3にデヒドロフォレート還元酵素阻害作用

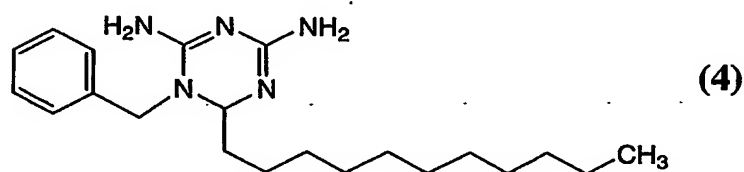
を有する駆虫剤（抗マラリア剤など）に関する特許出願がなされている。しかし、これらの公知文献に記載の化合物は比較的単純な化合物が多く、前記公知文献には本発明化合物に該当する化合物は見当たらず、かつ、抗菌活性についても何ら言及されていない。

特許文献4では、抗マラリア作用の他に抗菌活性も持つ化合物として、4, 6-ジアミノ-1, 2-ジヒドロ-1, 3, 5-トリアジン誘導体が、特許文献5では抗マラリア・抗菌活性化合物として4, 6-ジアミノ-1, 2-ジヒドロ-1, 3, 5-トリアジン誘導体が特許出願されているが、これら公知文献に記載の化合物は、いずれも1, 2-ジヒドロ-1, 3, 5-トリアジン環の1位に-O-を介在基とする置換基を有するから、本発明化合物とは別異の化合物であるのみならず、抗菌作用のデータも記載されていない。

【0004】

特許文献6では除草剤に関する発明が特許出願され、特許文献6実施例5に下記式(4)で示される化合物が記載されているが、その抗菌作用については何ら知られておらず、本発明者らによって初めてその抗菌活性が明らかにされた（下述する実施例43(2)の化合物の抗菌活性試験結果および殺菌活性試験結果を参照）。

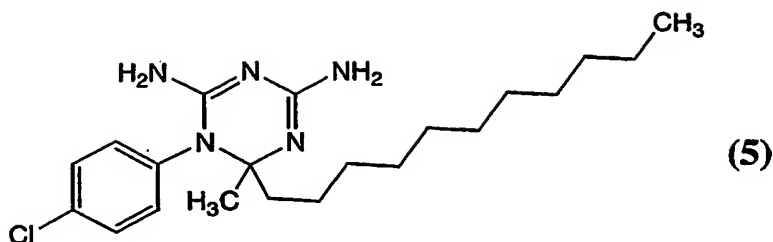
【化3】



【0005】

非特許文献5にデヒドロフォレート還元酵素阻害剤（駆虫剤（抗マラリア剤））として下記式(5)で示される化合物が発表されている。しかし、前記公知文献には同化合物の抗菌作用については何ら記載がなく、本発明者らの検討により始めてグラム陽性菌に対する抗菌活性が見出された（下述する実施例45の化合物の抗菌活性試験結果を参照）。

【化4】



【0006】

【特許文献1】

米国特許第5,565,451号明細書

【特許文献2】

欧州特許第0,504,290号明細書

【特許文献3】

国際公開第01/53276号パンフレット

【特許文献4】

米国特許第3,682,912号明細書

【特許文献5】

米国特許第3,723,429号明細書

【特許文献6】

米国特許第3,287,365号明細書

【0007】

【非特許文献1】

British Journal of Pharmacology 1947, Vol.2, p.181-188,

【非特許文献2】

H. C. Carrington et. al., Nature 1951, Vol.168, p.1080

【非特許文献3】

E. J. Modest et. al., Journal of the American Chemical Society 1952, Vol.74, p.855-856

【非特許文献4】

E. J. Modest et. al., Journal of Organic Chemistry 1956, Vol.21,

p.1-13, p.14-20

【非特許文献 5】

Andre Rosowsky et. al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1995, Vol.39, p.79-86

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、強い抗菌作用を持つ新規 2, 4-ジアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩、およびこれらを含む抗菌剤を提供することである。

【0009】

【課題を解決するための手段】

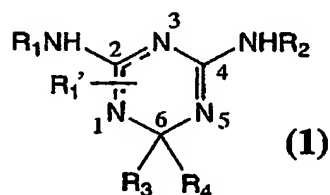
上記の目的を達成するため、本発明者らは新規なトリアジン誘導体を創製し、その生理活性を調べた結果、一般式 (1) で示される新規 2, 4-ジアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩がグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広く、強い増殖抑制効果ならびに殺菌効果を持つことを見出し、本発明を完成するに至った。

【0010】

すなわち、本発明は、

(1) 下記一般式 (1) ;

【化 5】



(式中、 R_1 は、(i)水素、(ii)置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(iii) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iv) 置換基を有してもよい複素環基もしくは複素環アルキル基、または(v) 置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキル-アルキル基を表す。

R_1' は、(a) R_1 が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の 1 位に置換している (i) 置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(ii) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iii) 置換基を有してもよい複素環基もしくは複素環アルキル基、または (iv) 置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキル-アルキル基を表し、(b) R_1 が水素以外のときは、ジヒドロトリアジン環の 1 位または 3 位の窒素原子に結合している水素を表す。

R_2 は、水素または置換基を有してもよい炭素数 1～16 のアルキル基を表し、

R_3 は、水素または置換基を有してもよい炭素数 1～3 のアルキル基を表し、

R_4 は、水素または置換基を有してもよい炭素数 1～16 のアルキル基を表す。

ただし、 R_2 および R_4 の少なくとも一方は、置換基を有してもよい炭素数 6～16 のアルキル基である。また、 R_3 、 R_4 およびそれらが結合している炭素原子が一緒になって、スピロシクロアルカンまたはアルキルスピロシクロアルカン形成することができる。

破線は二重結合の位置が 1、2 位または 2、3 位のいずれかであることを表す。

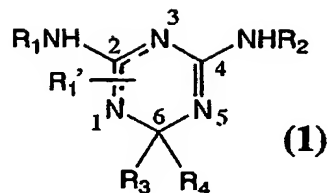
で示される化合物またはその塩（但し、(a) R_1 、 R_2 および R_3 が水素、 R_1' がベンジル基、 R_4 が $C_{11}H_{23}$ である化合物と、(b) R_1 および R_2 が水素、 R_3 がメチル基、 R_1' が 4-クロルフェニル基、 R_4 が $C_{11}H_{23}$ である化合物を除く。）、に関する。

【0011】

また、本発明は、

(2) 下記一般式 (1)；

【化 6】



(式中、 R_1 は、(i)水素、(ii)置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(iii) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iv) 置換基を有してもよい複素環基もしくは複素環アルキル基、または(v) 置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキル-アルキル基を表す。

$R_{1'}$ は、(a) R_1 が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の 1 位に置換している (i)置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(ii) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iii)置換基を有してもよい複素環基もしくは複素環アルキル基、または(iv)置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキル-アルキル基を表し、(b) R_1 が水素以外のときは、ジヒドロトリアジン環の 1 位または 3 位の窒素原子に結合している水素を表す。

R_2 は、水素または置換基を有してもよい炭素数 1 ～ 16 のアルキル基を表す。

R_3 は、水素または置換基を有してもよい炭素数 1 ～ 3 のアルキル基を表し、 R_4 は、水素または置換基を有してもよい炭素数 1 ～ 16 のアルキル基を表す。 R_3 、 R_4 およびそれらが結合している炭素原子が一緒になって、スピロシクロアルカンまたはアルキルスピロシクロアルカンを形成することができる。

破線は二重結合の位置が 1、2 位または 2、3 位のいずれかであることを表す。)

で示される化合物またはその薬理学的に許容され得る塩を含有することを特徴とする抗菌剤、
に関する。

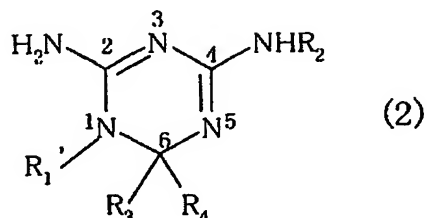
【0012】

【発明の実施の形態】

一般式 (1) で示される本発明化合物の好ましい態様としては、下記式 (2)

;

【化 7】

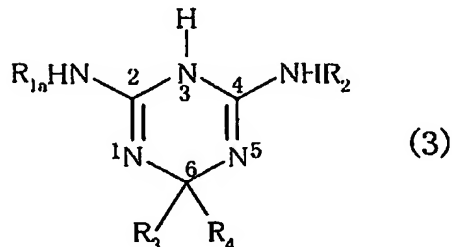


(式中、 R_1' 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、上記定義に同じ。)

で示される化合物が挙げられる。

また、一般式 (1) で表される本発明化合物の他の好ましい態様としては、下記式 (3) ;

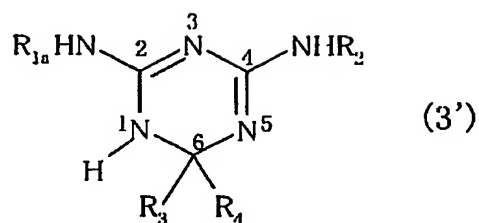
【化 8】



(式中、 R_2 、 R_3 および R_4 は、上記定義に同じ。 R_{1a} は、(i) 置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(ii) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iii) 置換基を有してもよい複素環基もしくは複素環アルキル基、または (iv) 置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキル-アルキル基を表す。)

で示される化合物、または、下記式 (3') ;

【化 9】



(式中、 R_{1a} 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、上記定義に同じ。)

で示される化合物が挙げられる。

【0013】

以下、式 (1)、(2)、(3) および (3') で示される本発明化合物についてさらに詳細に説明する。

置換基 R_1 は、(i) 水素、(ii) 置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(iii) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iv) 置換基を有してもよい複素環基もしくは複素環アルキル基、または (v) 置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキル-アルキル基である。置換基 R_{1a} は、置換基 R_1 のうち水素以外の置換基を表す。

ここで、「フェニルアルキル基」としては、直鎖状または分枝状の炭素数 1～6 のアルキル基がフェニル基に結合したものが挙げられ、例えば、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピルまたは 3-フェニルプロピルが好適な例として挙げられる。

「ナフチル基」としては、1-ナフチルまたは 2-ナフチルなどがあげられる。

「ナフチルアルキル基」としては、直鎖状または分枝状の炭素数 1～6 のアルキル基がナフチル基に結合したものが挙げられ、例えば、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、1-ナフチルエチルまたは 2-ナフチルエチルなどが好適な例としてあげられる。

【0014】

「複素環基」としては、窒素原子、酸素原子およびイオウ原子から選択される 1～3 個の原子を含有し、ベンゼン環が縮合してもよい 3～6 員の複素環基が挙げられ、例えば、2-ピリジル、3-ピリジルもしくは 4-ピリジルなどのピリ

ジル、ピラジニル、例えば2-フリルなどのフリル、例えば2-チアゾリルなどのチアゾリル、例えば1-ピペリジルなどのピペリジル、例えば1-ピペラジルなどのピペラジル、テトラヒドロフリル、2-オキソテトラヒドロフリル、チエニル、ピロリル、ピロリジニル、オキサゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、テトラヒドロピラニル、2-オキソテトラヒドロピラニル、ピリミジニル、ピリダジニル、モルホリニル、1, 3, 5-トリアジニル、1, 2, 4-トリアジニル、例えば2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリルもしくは8-キノリルなどのキノリル、または、例えば1-イソキノリルメチル、3-イソキノリルメチル、4-イソキノリルメチルもしくは5-イソキノリルメチルなどのイソキノリルなどが挙げられる。

「複素環アルキル基」としては、直鎖状または分枝状の炭素数1~6のアルキル基が上記複素環基に結合したものが挙げられ、例えば、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-ピリジリエチル、3-ピリジリエチル、4-ピリジリエチル、ピラジニルメチル、ピラジニリエチル、2-フリルメチル、2-フリリエチル、2-チアゾリルメチル、2-チアゾリエチル、4-ピペリジルメチル、2-キノリルメチル、3-キノリルメチル、4-キノリルメチル、5-キノリルメチル、8-キノリルメチル、1-イソキノリルメチル、3-イソキノリルメチル、4-イソキノリルメチルまたは5-イソキノリルメチルなどが好適な例としてあげられる。

【0015】

「環状アルキル基」としては、例えば炭素数3~6のシクロアルキル基が挙げられ、例えば、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロヘキシル等が挙げられる。

「環状アルキル-アルキル基」としては、直鎖状または分枝状の炭素数1~6のアルキル基が上記環状アルキル基に結合したものが挙げられ、例えば、シクロヘキシルメチル、1-シクロヘキシルエチルまたは2-シクロヘキシルエチルなどが好適な例としてあげられる。

【0016】

上記フェニル基もしくはフェニルアルキル基のベンゼン環、ナフチル基もしくは

はナフチルアルキル基のナフタレン環、複素環基もしくは複素環アルキル基の複素環、または環状アルキル基もしくは環状アルキル-アルキル基の環状アルキルは、置換基を有していてもよい。かかる置換基の例としては、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、 C_1-6 アルキル基、 C_1-6 ハロアルキル基、 C_3-6 シクロアルキル基、 C_6-10 アリール基、 C_6-10 アリールオキシ基、 C_1-6 アルコキシ基、 C_1-6 ハロアルコキシ基、 C_3-6 シクロアルキルオキシ基、 C_1-7 アルカノイル基、カルボキシ基、カルバモイル基、 C_2-7 アルコキシカルボニル基、 C_2-7 ハロアルコキシカルボニル基、 C_7-11 アリールオキシカルボニル基、 C_4-7 シクロアルキルオキシカルボニル基、アミノ基、 C_1-6 アルキルアミノ基、 C_1-6 ハロアルキルアミノ基、ジ C_1-6 アルキルアミノ基、 C_1-7 アルカノイルアミノ基、環状アミノ基、 C_2-7 アルキルアミノカルボニル基、メルカプト基、スルホン酸基、スルホンアミド基、 C_1-6 アルキルチオ基、 C_1-6 ハロアルキルチオ基、 C_1-6 アルキルスルホニル基、 C_1-6 ハロアルキルスルホニル基、 C_1-6 アルキルスルホニルオキシ基、 C_1-6 ハロアルキルスルホニルオキシ基、 C_1-6 アルキルスルホニルアミノ基、 C_1-6 ハロアルキルスルホニルアミノ基などがあげられる。かかる置換基は化学的に許容される任意の位置に同一または異なって1~6個、好ましくは1~3個程度置換していてもよい。

【0017】

上記「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。

「 C_1-6 アルキル基」としては、直鎖状もしくは分枝状であってよく、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*sec*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシルまたはイソヘキシル等が挙げられる。

「 C_1-6 ハロアルキル基」としては、例えば、クロロメチル、プロモメチル、1-クロロエチルまたはトリフルオロメチル等が挙げられる。

「 C_3-6 シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル等が挙げられる。

「C₆-10 アリール基」としては、例えば、フェニル、ナフチル等が挙げられ、フェニルが好ましい。

「C₆-10 アリールオキシ基」としては、例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等が挙げられ、フェニルオキシが好ましい。

「C₁-6 アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシまたはイソブトキシ等が挙げられる。

「C₁-6 ハロアルコキシ基」としては、例えば、トリフルオロメトキシ等が挙げられる。

「C₃-6 シクロアルキルオキシ基」としては、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ等が挙げられる。

【0018】

「C₁-7 アルカノイル基」としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイルまたはヘキサノイル等が挙げられる。

「C₂-7 アルコキシカルボニル基」としては、例えば炭素数1~6、好ましくは1~4の直鎖状および分枝状のアルキル基とカルボキシル基がエステル結合したものがあげられ、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-プロポキシカルボニルまたはイソブトキシカルボニル等が挙げられる。

「C₂-7 ハロアルコキシカルボニル基」としては、例えば、クロロメトキシカルボニル、ブロモメトキシカルボニルまたは(1-クロロ)エトキシカルボニル等が挙げられる。

「C₄-7 シクロアルキルオキシカルボニル基」としては、例えば、シクロプロポキシカルボニル、シクロプロポキシカルボニル等が挙げられる。

「C₇-11 アリールオキシカルボニル基」としては、例えば、ベンゾイルまたはナフタレンカルボニル等が挙げられる。

【0019】

「C₁-6 アルキルアミノ基」としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、sec-ブチルアミノまたはn

ーペンチルアミノ等が挙げられる。

「ジC₁－6アルキルアミノ基」としては、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノまたはメチルエチルアミノ等が挙げられる。

「C₁－6ハロアルキルアミノ基」としては、例えば、トリフルオロメチルアミノ等が挙げられる。

「C₁－7アルカノイルアミノ基」としては、上記C₁－7アルカノイル基にアミノ基が結合している置換基が挙げられる。

「環状アミノ基」としては、例えばモルホリノ基等が挙げられる。

「C₂－7アルキルアミノカルボニル基」としては、上記C₁－6アルキルアミノ基にカルボニル基が結合している置換基が挙げられる。

【0020】

「C₁－6アルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n－プロピルチオ、イソプロピルチオ、sec－ブチルチオまたはn－ペンチルチオ等が挙げられる。

「C₁－6ハロアルキルチオ基」としては、例えば、トリフルオロメチルチオ等が挙げられる。

「C₁－6アルキルスルホニル基」としては、例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル、n－プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n－ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec－ブチルスルホニル、tert－ブチルスルホニル、n－ペンチルスルホニル、sec－ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、ネオペンチルスルホニル、n－ヘキシルスルホニルまたはイソヘキシルスルホニル等が挙げられる。

「C₁－6ハロアルキルスルホニル基」としては、例えば、クロロメチルスルホニルまたはトリフルオロメチルスルホニル等が挙げられる。

「C₁－6アルキルスルホニルアミノ基」または「C₁－6ハロアルキルスルホニルアミノ基」としては、上記「C₁－6ハロアルキルスルホニル基」または「C₁－6ハロアルキルスルホニル基」にアミノ基が結合している置換基が挙げられる。

【0021】

置換基 R_1 としては、(i) 水素、または(ii)置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基が好ましい。フェニルアルキル基としては、ベンジル基または2-フェニルエチル基がより好ましい。フェニル基もしくはフェニルアルキル基のベンゼン環の置換基としては、ハロゲン原子、より好ましくはフッ素原子もしくは塩素原子；水酸基； C_{1-6} アルキル基、より好ましくはメチル基、*t*-ブチル基； C_{1-6} ハロアルキル基、より好ましくはトリフルオロメチル基； C_{1-6} アルコキシ基、より好ましくはメトキシ基； C_{1-6} ハロアルコキシ基、より好ましくはトリフルオロメトキシ基などが挙げられる。置換基 R_1 として、より好ましくは、フェニル基、ベンジル基、4-クロロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 3, 4-トリフルオロフェニル基、4-*t*-ブチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-メトキシ-4-*t*-ブチルフェニル基、4-トリフルオロメトキシフェニル基、4-ヒドロキシルベンジル基、3, 4-ジクロロベンジル基、2, 3, 4-トリクロロベンジル基、4-メチルベンジル基、4-トリフルオロメチルベンジル基、4-メトキシベンジル基、3, 4-ジメトキシベンジル基、2-(4-メトキシフェニル)-エチル基などが挙げられる。

【0022】

置換基 R_1' は、(a) R_1 が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の1位に置換している (i) 置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(ii) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iii) 置換基を有してもよい複素環基もしくは複素環アルキル基、または(iv)置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキル-アルキル基を表す。これらの置換基については、上記置換基 R_1 で述べたとおりである。

また、(b) R_1 が水素以外のときは、置換基 R_1' は、ジヒドロトリアジン環の1位または3位の窒素原子に結合している水素を表す。

【0023】

置換基 R_2 および R_4 は、水素または置換基を有してもよい炭素数1~16のアルキル基を表す。ここで、炭素数1~16のアルキル基としては、直鎖状または分枝状のいずれであってもよく、例えば、上述した炭素数1~6のアルキル基

の他、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシルもしくはヘキサデシルまたはこれらが適宜分枝したものなどが挙げられる。R₂ および R₄ の少なくとも一方は、置換基を有してもよい、炭素数 4～16、好ましくは炭素数 6～16、より好ましくは炭素数 7～16 のアルキル基であることが好ましい。本発明において、より好ましくは R₂ および R₄ のいずれか一方が炭素数 6～16、好ましくは炭素数 7～16 のアルキル基であり、他方が水素または炭素数 1～6 のアルキル基である。より好ましくは、R₂ および R₄ のいずれか一方が炭素数 7～13、より好ましくは 8～12 の直鎖状アルキル基であり、他方が水素またはメチル基である。

【0024】

置換基 R₃ は、水素または置換基を有してもよい炭素数 1～3 のアルキル基を表す。ここで、炭素数 1～3 のアルキル基としては、直鎖状または分枝状のいずれであってもよく、例えば、メチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルが挙げられる。また、前記炭素数 1～3 のアルキル基は、シクロプロピル基のように環を形成していてもよい。

R₃、R₄ については、R₃、R₄ およびそれらが結合している炭素原子が一緒になって、スピロシクロアルカンまたはアルキルスピロシクロアルカンを形成することができる。この場合、R₂ が置換基を有してもよい炭素数 6～16、好ましくは炭素数 7～16 のアルキル基であることが好ましい。スピロシクロアルカンにおいては、環を構成する炭素数が 3～16、好ましくは 3～12、より好ましくは 3～8、さらに好ましくは 4～6 である。また、「アルキルスピロシクロアルカン」としては、前記スピロシクロアルカンの化学的に許容される任意の位置に、炭素数 1～6 のアルキル基が置換可能な数の範囲内で結合している置換基が挙げられる。

【0025】

置換基 R₂、R₃ および R₄ がアルキル基である場合、該アルキル基は置換基を有してもよい。アルキル基の置換基としては、ハロゲン原子、C₁～6 アルコキシ基、C₁～6 アルキルチオ基、C₁～6 ハロアルコキシ基、C₁～6 ハロア

ルキルチオ基、水酸基、アミノ基、C₁—6アルキルアミノ基、ジC₁—6アルキルアミノ基、C₁—7アルカノイルアミノ基、ホルミル基、C₁—6アルコキシカルボニル基、C₁—6ハロアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、メルカプト基またはシアノ基等が挙げられる。置換基の位置は化学的に許容される範囲で特に限定されず、また置換基数は置換可能な数の範囲内であればよく、好ましくは1から6である。

また、R₃とR₄が同一でなく、かつR₁とR₂が同一でないときは、ジヒドロトリアジン環の6位炭素における二種の光学異性体が存在するが、どちらの異性体も本発明の範囲に含まれる。

【0026】

以上述べてきた本発明化合物は塩を形成していてもよい。本発明化合物の塩としては、ギ酸、酢酸、乳酸、酪酸、イソ酪酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、フマル酸、コハク酸、コハク酸モノアミド、グルタミン酸、酒石酸、シュウ酸、クエン酸、グリコール酸、グルコン酸、アスコルビン酸、安息香酸、フタル酸、サルチル酸、アントラニル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸もしくはメタンスルホン酸などの有機酸との塩；塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、炭酸、ホウ酸もしくは炭酸などの無機酸との塩があげられる。本発明の化合物がこのような酸付加塩を形成する場合、本発明化合物と酸の比率も特に制限されるものでなく、1：1のほか、1：2等の種々比率の塩が使用可能である。上記酸付加塩は、例えば、(a) 本発明化合物と酸を直接混合するか、(b) それらの一方を溶媒あるいは含水溶媒に溶解させて混合するか、あるいは(c) 溶媒もしくは含水溶媒中に本発明化合物と酸を投入して混合する等の通常の塩形成方法を採用して製造される。

【0027】

本発明化合物がカルボキシ基またはスルホン酸基などの酸性基を有する場合、本発明化合物はツビッターイオン塩となるが、該塩は、例えばナトリウム塩もしくはカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩もしくはマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩またはアンモニウム塩などの無機塩基との塩；例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、

エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミンもしくはN,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどの有機塩基との塩などの塩基付加塩であってもよい。また、本発明化合物の塩は、例えばアルギニン、リジンもしくはオルニチンなどの塩基性アミノ酸との塩；例えばアスパラギン酸などの酸性アミノ酸との塩であってもよい。

本発明化合物の塩は、薬理学的に許容され得るものであることが好ましく、酸付加塩であることがより好ましく、塩酸塩、メタンスルホン酸塩、マロン酸塩またはシュウ酸塩等がさらに好ましい。

また、本発明化合物が外用剤または殺菌・消毒剤として使用される場合は、本発明化合物は金属塩、例えばAg、MnまたはZnなどと安定な配位化合物を形成してもよい。

【0028】

上記一般式(1)で示される本発明化合物において、破線で示される二重結合は、R₁が水素で、かつジヒドロトリアジン環の1位にR₁'が置換している場合は2、3位に位置し、1位が無置換の場合は1、2位または2、3位に位置する。しかし、一般式(1)で示される本発明化合物には、この他にもいくつかの互変異性体が存在し、環境により二重結合は移動しうる。本発明はこれら互変異性体の全てを包含する。

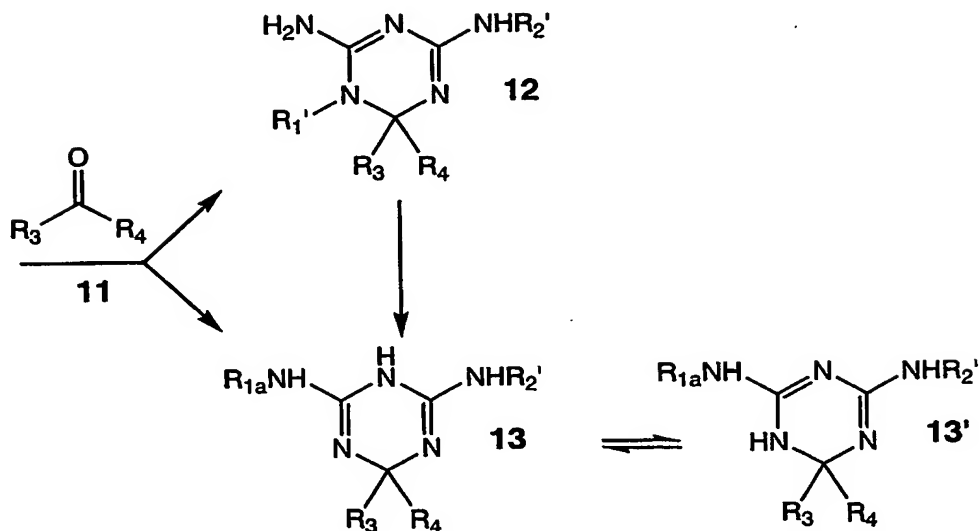
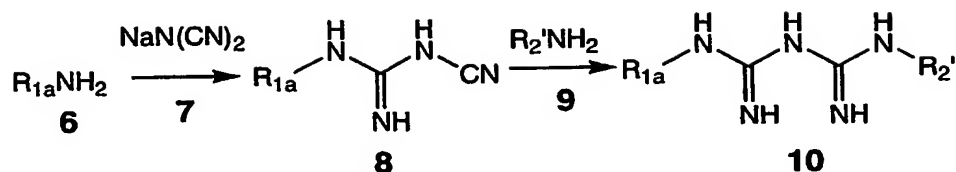
本発明は、良好な抗菌作用を有する新規化合物および新規抗菌剤を提供するが、抗菌剤については、より優れた抗菌作用を示すために、R₂およびR₄の少なくとも一方は、置換基を有してもよい炭素数6～16のアルキル基であることが望ましい。

【0029】

次に本発明化合物の製造方法を説明する。本発明化合物またはその塩は例えば次のようにして製造することができる。

製造方法1

【化10】



(式中、 R_2' は炭素数1～16のアルキル基を示し、他のすべての記号は上記と同意義である。)

【0030】

製造方法1に、 R_2 が炭素数1～16のアルキル基(R_2')である一般式(1)で示される化合物の製造方法を示す。本法によれば、まず、化合物(6)を酸付加塩(例、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの塩)に変換後、溶媒(例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミドなど)中、ナトリウムジシアナミド(化合物(7))と反応させてシアノグアニジン誘導体(化合物(8))を製造する。化合物(6)を酸付加塩に変換せず、当量の酸(例、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸など)の存在下に化合物(7)と反応させることにより、同様に化合物(8)を製造することができる。化合物(7)の使用量は化合物(6)

1 モルに対して約 1～2 モル当量、好ましくは約 1～1.3 モル当量、反応温度は通常約 60℃～150℃、好ましくは約 80℃～120℃である。生成する化合物 (8) は用いた酸との塩の形で得られるが、必要により水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなどを用いて中和することにより遊離塩基の形で採取することもできる。

【0031】

つぎに、酸 (例、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸など) の存在下、溶媒 (例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミドなど) 中、化合物 (8) にアルキルアミン (化合物 (9)) を反応させてビグアナイド誘導体 (化合物 (10)) を製造する。酸および化合物 (9) の使用量は化合物 (8) 1 モルに対して約 1～2 モル当量、好ましくは約 1～1.3 モル当量、反応温度は通常約 60℃～170℃、好ましくは約 110℃～150℃である。生成する化合物 (10) は用いた酸と塩の形で得られるが、必要により水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなどを用いて中和することにより遊離塩基の形で採取することもできる。

【0032】

つぎに、化合物 (10) に化合物 (11) を反応させて本発明化合物 (12) または (13) もしくは (13') を製造する。化合物 (10) は酸付加塩あるいは遊離塩基の形で反応に用いることができる。化合物 (11) としてはケトン、アルデヒドの他、これらの等価体、例えばアセタール類などが使用できる。本反応は化合物 (11) を溶媒とするか、化合物 (11) に他の溶媒 (例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド及びこれらの混合溶媒など) を加えた混合液を溶媒とするか、または溶媒中で酸 (例、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸など) もしくは塩基 (例、ピペリジン、ピリジン、トリエチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど) の存在下で行なわれる。本反応は R_{1a} の種類

や反応条件によって生成物が異なる。通常、酸の存在下では化合物(13)と化合物(12)の混合物が生成するが、 R_{1a} がフェニル基などのときは化合物(12)が優先的に生成する。一方、塩基の存在下では R_{1a} の種類に関係なく化合物(13)が優先的に生成することが多い。酸および塩基の使用量は化合物(10)1モルに対して約0.1~3モル当量、好ましくは約0.3~1.5モル当量である。化合物(11)を溶媒としないとき、化合物(11)の使用量は化合物(10)1モルに対して約1~12モル当量、好ましくは約1~2モル当量、反応温度は通常、常温~150℃程度、好ましくは約60℃~80℃である。酸の存在下では化合物(12)と化合物(13)は用いた酸の塩として得られるが、必要により水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなどを用いて中和することにより遊離塩基の形で採取することができる。化合物(12)と化合物(13)の酸塩または遊離塩基はシリカゲルカラムクロマトグラフィーまたは再結晶などにより分離、精製することができる。

【0033】

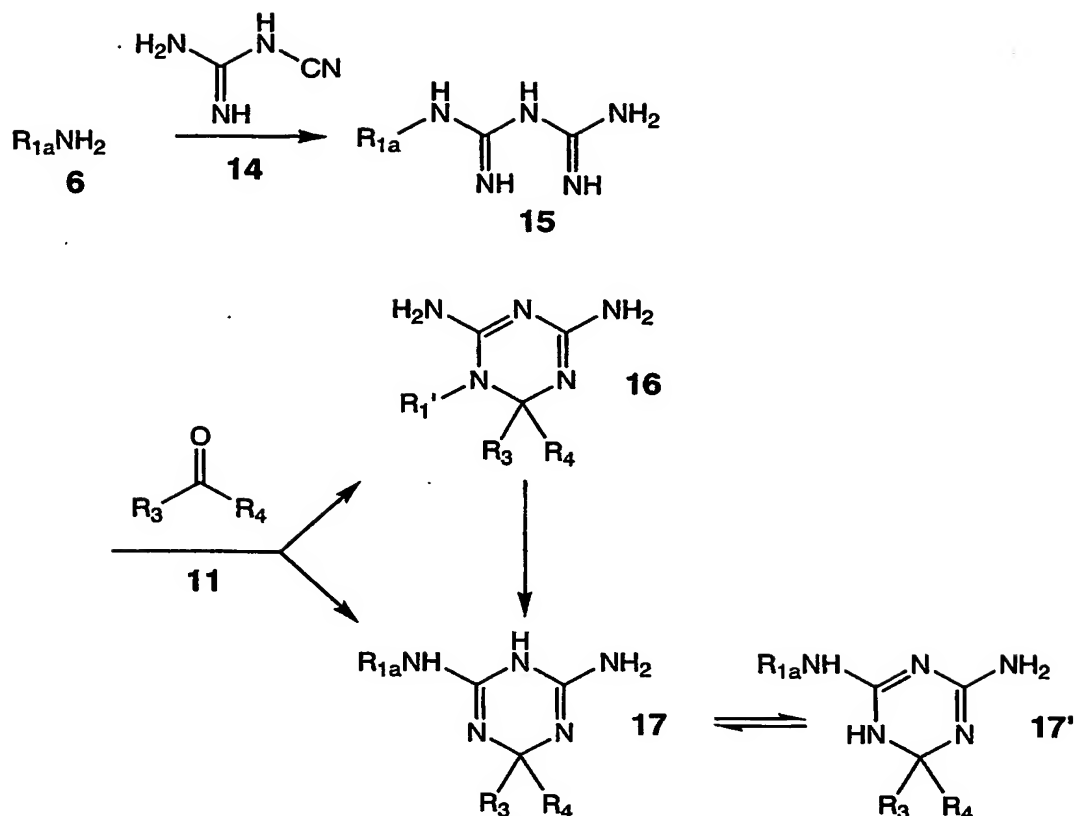
また、得られた化合物(12)あるいは化合物(12)と(13)の混合物は塩基(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)を含む水または含水溶媒(例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリルなど)中で加熱して、化合物(13)に転移することができる。反応温度は通常約50℃~100℃、好ましくは約80℃~100℃である。化合物(13')は、化合物(13)の互変異性体である。

以上のようにして得られた化合物(12)または(13)もしくは(13')の遊離塩基は水、溶媒(例、エタノール、メタノール、アセトニトリル、アセトンなど)または含水溶媒中、前述した酸を用いて適宜の有機または無機の酸付加塩に導くことができ、これら酸付加塩は再結晶またはクロマトグラフィーにより精製することもできる。

【0034】

製造方法2

【化 11】



(式中、すべての記号は上記と同意義である。)

【0035】

製造方法2に、 R_2 が水素である一般式(1)で示される化合物の製造方法を示す。本法によれば、まず、化合物(6)を酸付加塩(例、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの塩)に変換後、溶媒(例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミドなど)中、ジシアノジアミド(化合物(14))と反応させてビグアナイド誘導体(化合物(15))を製造する。化合物(6)は酸付加塩に変換せず、当量の酸(例、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸など)の存在下、化合物(14)と反応させることにより、同様に化合物(15)を製造することができる。化合物(14)の使用量は化合物(6)1モルに対して約1~2モル当量、好ましくは約1~1.3モル当量、反応温度は通常約60℃~150℃、好まし

くは約80℃～100℃である。生成する化合物(15)は用いた酸との塩の形で得られるが、必要により水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなどを用いて中和することにより遊離塩基の形で採取することもできる。

【0036】

つぎに化合物(15)に化合物(11)を反応させて本発明化合物(16)あるいは(17)もしくは(17')を製造する。化合物(15)と化合物(11)との反応は上記した化合物(10)と化合物(11)との反応と全く同様にして行なうことができ、さらに化合物(16)は化合物(12)の場合と全く同様にして化合物(17)に転移することができる。化合物(17')は、化合物(17)の互変異性体である。

上記のようにして得られる本発明化合物において、ジヒドロトリアジン環の6位が不斉炭素である場合、二種の光学異性体は通常の光学分割法によりそれぞれの異性体に分離することができる。すなわち、光学活性カルボン酸(例、D-およびL-乳酸、D-およびL-マンデル酸、D-およびL-リンゴ酸、D-およびL-酒石酸、ジベンゾイル-D-およびL-酒石酸、ジトルオイル-L-およびD-酒石酸、L-およびD-アスパラギン酸、D-およびL-グルタミン酸などの酸性アミノ酸、D-およびL-アミノ酸のN-保護基置換誘導体など)またはスルホン酸(例、カンファースルホン酸など)を用いてジアステレオマー塩を形成させて目的の塩を単離精製後、これを中和する方法、優先晶出法、あるいは光学活性なカラムを用いる高速液体クロマトグラフ法などが適宜用いられる。

【0037】

本発明化合物は経口投与あるいは非経口投与によるヒトおよびその他の哺乳動物(イヌ、ネコ、ヒツジ、ブタ、ウマ、ウシなど)、鳥類(ニワトリ、カモ、アヒル、ウズラ、シチメンチョウなど)、および魚類(タイ、ハマチ、ウナギなど)の細菌感染症の予防、治療に有用なばかりでなく、外用の殺菌・消毒剤としても極めて有用である。外用の殺菌・消毒剤として用いる場合は創傷部位、火傷部位または辱創部位などの殺菌・消毒の目的、手術前後の手術部位の殺菌・消毒の目的に使用できるばかりでなく、医療従事者の手もしくは腕などの殺菌・消毒や、医療器具もしくは医療環境(建物およびその施設など)の殺菌・消毒に用いる

ことができる。

【0038】

本発明に係る医薬としては、本発明化合物または薬理学的に許容され得る塩をそのまま用いてもよいが、一般的には前記有効成分と1または2以上の製剤用添加物とを含む医薬製剤の形態を有することが好ましい。医薬製剤としては、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、坐剤、注射剤、ペースト剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、ゲル状クリーム剤、ローション剤、乳剤、懸濁剤、湿布剤、硬膏剤、リニメント剤、エアゾール剤、シロップ剤、口腔剤、点眼剤または点鼻剤などが挙げられる。前記錠剤は、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠もしくはフィルムコーティング錠などのコーティングを施した錠剤、または二重錠や多層錠であってよい。中でも、本発明の医薬は、外用剤の剤形を有することが好ましく、外用液剤の剤形を有することがより好ましい。

【0039】

上記のような医薬製剤は、それ自体製剤学の分野で周知または慣用の方法に従って製造することが可能である。

本発明にかかる医薬において、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤または顆粒剤などの固形製剤の製造には、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、界面活性剤または滑沢剤などを製剤用添加物として用いることができる。賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖もしくはブドウ糖等の糖類、デンプン等のデンプン類、結晶セルロース等が挙げられる。結合剤としては、例えば、グルコースやマルチトールなどの糖類もしくは糖アルコール類、デンプンなどの多糖類、ゼラチンなどの天然高分子類、メチルセルロースもしくはカルボキシメチルセルロースなどのセルロース誘導体、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子化合物等が挙げられる。崩壊剤としては、例えば、澱粉、アルギン酸ソーダ、コーンスターチ、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルピロリドンまたはクロスカルメロースナトリウム等が挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸塩、タルク、ホウ酸末またはポリエチレングリコール等が挙げられる。界面活性剤としては、例えば、脂肪酸エステル等が挙げられる。

【0040】

本発明にかかる医薬が坐剤の剤形を有する場合は、親油性基剤、水溶性基剤または乳剤性基剤に、本発明化合物または薬理学的に許容され得る塩、および所望により、例えば、局所麻酔薬、抗ヒスタミン剤、局所収れん剤、サルファ剤、抗生物質、瘡傷治療薬、界面活性剤、ビタミン類、生薬エキス、胆汁酸類、防腐剤、賦形剤、吸収促進剤またはアミノ酸等を含有することにより本発明にかかる医薬を製造することができる。

【0041】

本発明にかかる医薬が注射剤の剤形を有する場合は、水溶性溶剤または非水溶性溶剤などの溶剤に、本発明化合物または薬理学的に許容され得る塩、および所望により溶解補助剤、緩衝剤または無痛化剤等の製剤用添加剤を含有することにより本発明にかかる医薬を製造することができる。本発明の注射剤は、殺菌され、かつ血液と等張であることが好ましく、血液と等張にするために食塩、ブドウ糖またはグリセリンなどを含有していてもよい。さらに、所望により着色料、保存料、香料、風味剤、甘味剤等を医薬製剤中に含有していてもよい。

【0042】

本発明にかかる医薬が軟膏剤の剤形を有する場合、例えば、ワセリン、流動パラフィン、シリコンもしくは植物油などの油脂性基材；例えば、親水ワセリンもしくは精製ラノリンなどの乳剤性基剤；例えば、マクロゴールなどの水溶性基材などの基材に、本発明化合物または薬理学的に許容され得る塩、および所望により、例えば、陰イオン型もしくは非イオン型界面活性剤などの乳化剤またはパラオキシ安息香酸エステル類などの保存剤等の製剤用添加剤を含有することにより本発明にかかる医薬を製造することができる。

【0043】

本発明にかかる医薬がゲル剤の剤形を有する場合、水にゲル化剤（例、カルボキシビニル重合体、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはアルギン酸プロピレングリコールエステル等）などを加えて得られる基材に、本発明化合物または薬理学的に許容され得る塩、および所望により、例えば、低級アルコール、中和剤、界面活性剤または吸収促進剤などの製剤用添加剤を含有す

ることにより本発明にかかる医薬を製造することができる。

【0044】

本発明にかかる医薬がクリーム剤の剤形を有する場合、例えば高級脂肪酸エステル類（例：ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、セバシン酸ジエチル、ラウリン酸ヘキシル、イソオクタン酸セチル等）、低級アルコール（例：エタノール、イソプロパノール等）、炭水化物（例：流動パラフィン、スクワラン等）、多価アルコール（例：プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等）または高級アルコール（例：2-ヘキシルデカノール、セタノール、2-オクチルドデカノール等）等を含む基材に、本発明化合物または薬理学的に許容され得る塩、および所望により、例えば、乳化剤、防腐剤、吸収促進剤またはかぶれ防止剤などの製剤用添加剤を含有することにより本発明にかかる医薬を製造することができる。

また、クリーム剤とゲル剤の中間の性質を有するゲル状クリーム剤とするためには、上記のクリーム剤にゲル化剤および中和剤を加えればよい。

【0045】

本発明にかかる医薬が外用液剤の剤形を有する場合、溶剤に、本発明化合物または薬理学的に許容され得る塩、および所望により、例えば、緩衝剤、安定化剤、防腐剤、pH調製剤、溶剤、溶解補助剤、着香剤、ゲル化剤、矯味剤または清涼化剤等などの製剤用添加剤を含有させることにより本発明にかかる医薬を製造することができる。前記溶剤としては、例えばグリセリン、プロピレングリコール、エタノール、イソプロパノール、ブチレングリコール、水、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、ブドウ糖、イプシロンアミノカプロン酸、グリシン、グルタミン酸塩、ヒアルロン酸ナトリウム、ポリエチレングリコール類、カルボキシビニルポリマー類やセタノール、ステアリルアルコールなどの高級アルコール類、中鎖脂肪酸エステル類やミリスチン酸イソプロピルなどの脂肪酸エステル類、ステアリン酸などの高級脂肪酸、スクワラン、流動パラフィン、白色ワセリンまたは精製ラノリンなどを挙げることができる。

ここで、外用液剤としては、洗浄、注入、湿布、吸入、噴霧、浣腸、塗布、薬浴、清拭、消毒、点眼、洗眼、点耳または点鼻など外用に供する液体製剤が挙げ

られる。

【0046】

本発明の外用液剤を通常噴射剤と共に用いることによりエアゾール剤を製造することができる。噴射剤としては通常エアゾールに用いられるジメチルエーテル、液化石油ガス、N₂ガス、亜酸化窒素ガス、CO₂ガス、代替フロンガス等を挙げることができる。噴射剤を用いないで圧縮空気を用いることもできる。また、これらの混合物を用いてもよい。

【0047】

本発明に係る医薬の投与経路、投与量および投与頻度は特に限定されず、治療すべき病態の種類、患者の年齢および体重、症状および疾患の重篤度などの種々の条件に応じて適宜選択することが可能である。より具体的には、抗菌剤としての治療上の用量は、経口投与の場合、成人1日当たり約0.001~100mg/kg程度である。本発明に係る医薬が抗菌、殺菌または消毒を目的とする外用剤である場合、有効成分が0.01~10重量%となるように調整されていることが好ましい。

【0048】

【実施例】

次に実施例をあげて本発明をさらに具体的に説明する。なお、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

【0049】

〔実施例1〕

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-(4'-メトキシベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(4-メトキシベンジル)-N⁵-デシル-ビグアナイド・2塩酸塩2.0g(4.6ミリモル)にメタノール80ml、アセトン120ml、濃塩酸0.1mlを加えて21時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を80%アセトニトリル水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム・メタノール・酢酸混液(9:0.5:0.5)で溶出〕に付して精製し、無色樹脂状の固体1.7gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.87 (3H, t, $J=6\text{Hz}$, CH_3), 1.24 (14H, m, $(\text{CH}_2)_7$),
 1.40 (6H, s, $\text{CH}_3 \times 2$), 1.49 (2H, m, NHCH_2CH_2), 3.28 (2H, m, NHCH_2CH_2),
 3.77 (3H, s, CH_3O), 4.45 (2H, d, $J=5\text{Hz}$, ArCH_2NH_2), 6.81 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH),
 7.19 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 7.11 (H, m, NHCH_2CH_2), 7.45 (H, m, ArCH_2NH),
 8.47 (H, m, NH), 8.60 (H, m, NH^+).

$^1\text{H-}^1\text{H}$ COSYにより NHCH_2CH_2 (δ : 3.28) と NHCH_2CH_2 (δ : 7.11), ArCH_2NH (δ : 4.45) と ArCH_2NH (δ : 7.45) シグナル間にカップリングが認められた。また、トリアジン環NH (δ : 8.47) および NH^+ (δ : 8.60) シグナルは他のプロトンとのカップリングを認めなかった。

【0050】

〔実施例2〕

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-ベンジルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・メタンスルホン酸塩

N1-ベンジル-N5-デシル-ビグアナイド・2塩酸塩 11.0 g (27.2ミリモル) のメタノール 150 ml 溶液に 5N水酸化ナトリウム水溶液 16 ml を加え、60℃で30分攪拌後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をクロロホルムで抽出し、抽出液を水洗後、減圧下で溶媒を留去し、残渣にアセトン 100 ml、ピペリジン 1.6 g (19.0ミリモル) を加えて17時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を水洗し、減圧下で十分に乾燥して無色樹脂状の固体 10.0 g を得た。次に、その 2.5 g (6.7ミリモル) をアセトン 50 ml に溶かし、メタンスルホン酸 1.6 g (16.7ミリモル) を加えた後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を70%アセトニトリル水溶液に溶かし、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9:1.5) で溶出] に付して精製し、エーテルを加えて結晶化させて融点 50℃以下の無色結晶 2.6 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.88 (3H, t, $J=6\text{Hz}$, CH_3), 1.24 (14H, m, $(\text{CH}_2)_7$),
 1.40 (8H, m, $\text{CH}_3 \times 2$ and NHCH_2CH_2), 2.76 (3H, s, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$), 3.22 (2H, m, NHCH_2CH_2),
 4.50 (2H, d, $J=6\text{Hz}$, ArCH_2NH), 7.16 (H, m, NH), 7.26 (5H, m, ArH),
 7.60 (H, t, $J=6\text{Hz}$, ArCH_2NH), 7.96 (H, m, NH), 8.09 (H, m, NH^+).

【0051】

〔実施例 3〕

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-2-(3', 4'-ジメトキシベンジルアミノ)-4-デシルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(3, 4-ジメトキシベンジル)-N⁵-ドデシル-ビグアナイド・2 塩酸塩 3.5 g (7.5 ミリモル) にメタノール 75 ml、アセトン 120 ml、濃塩酸 0.2 ml を加えて 24 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9:1.2) で溶出] に付して精製し、70% アセトニトリル水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥して無色樹脂状の固体 2.2 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.87(3H, m, CH₃), 1.24(14H, m, (CH₂)₇), 1.42(6H, s, CH₃x2), 1.50(2H, m, NHCH₂CH₂), 3.30(2H, m, NHCH₂CH₂), 3.85, 3.86(each 3H, s, CH₃O), 4.46(2H, d, J=6Hz, ArCH₂), 6.74-6.84(3H, m, ArH), 7.12, 7.46(each H, m, NH), 8.51(H, m, NH), 8.63(H, m, NH⁺).

【0052】

〔実施例 4〕

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-(4'-メトキシフェネチルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(4-メトキシフェネチル)-N⁵-デシル-ビグアナイド・2 塩酸塩 2.0 g (4.5 ミリモル) にメタノール 125 ml、アセトン 80 ml、濃塩酸 0.2 ml を加えて 24 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール・酢酸混液 (8:0.6:0.6) で溶出] に付して精製し、70% アセトニトリル水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥して無色樹脂状の固体 2.1 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.87(3H, t, J=6Hz, CH₃), 1.24(14H, m, (CH₂)₇), 1.43(6H, s, CH₃x2), 1.54(2H, m, NHCH₂CH₂), 2.80(2H, m, ArCH₂CH₂NH), 3.33(2H, m, NHCH₂CH₂), 3.51(2H, m, ArCH₂CH₂NH), 3.77(3H, s, CH₃O), 6.82(2H, d, J=9Hz, ArH), 7.11(2H, d, J=9Hz, ArH), 7.11(H, m, NHCH₂CH₂),

7.21 (H, m, ArCH₂CH₂NH), 8.49 (H, m, NH), 8.51 (H, m, NH⁺).

¹H-¹H COSYによりNHCH₂CH₂(δ :1.54)とNHCH₂CH₂(δ :3.33)、NHCH₂CH₂(δ :3.33)とNHCH₂CH₂(δ :7.11)、ArCH₂CH₂NH(δ :2.80)とArCH₂CH₂NH(δ :3.51)、ArCH₂CH₂NH(δ :3.51)とArCH₂CH₂NH(δ :7.21)シグナル間にカップリングが認められた。また、トリアジン環NH(δ :8.49)およびNH⁺(δ :8.51)シグナルは他のプロトンとのカップリングを認めなかった。

【0053】

〔実施例5〕

3, 6-ジヒドロ6, 6-ジメチル-4-ノニルアミノ-2-(4'-メトキシフェネチルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(4-メトキシフェネチル)-N⁵-ノニル-ビグアナイド・2塩酸塩 2.0 g (4.6ミリモル) にメタノール100 ml、アセトン40 ml、濃塩酸0.2 mlを加えて20時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を含水エタノールに溶解後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール・酢酸混液 (8:0.7:0.7) で溶出] に付して精製し、無色樹脂状の固体1.2 gを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ :0.82(3H, m, CH₃), 1.20(20H, m, (CH₂)₇ and CH₃x2), 2.73(2H, m, ArCH₂CH₂), 3.13(2H, m, NHCH₂), 3.34(2H, m, ArCH₂CH₂), 3.68(3H, s, CH₃O), 6.83(2H, m, ArH), 7.15(2H, m, ArH), 8.78(2H, br. m, NHx2), 9.18(H, br. m, NH⁺).

【0054】

〔実施例6〕

4-ウンデシルアミノ-3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-2-(4'-メトキシフェネチルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(4-メトキシフェネチル)-N⁵-ウンデシル-ビグアナイド・2塩酸塩 2.0 g (4.3ミリモル) にメタノール100 ml、アセトン40 ml、濃塩酸0.2 mlを加えて18時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール・酢酸混液 (8:0.5:0.5) で溶出] に付して精製し、含水エタノールに溶解後、減圧下で

溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥して無色樹脂状の固体 1.6 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.85 (3H, m, CH_3), 1.25 (16H, m, $(\text{CH}_2)_8$),
1.35 (8H, m, $\text{CH}_3 \times 2$ and NHCH_2CH_2), 2.74 (2H, m, ArCH_2CH_2), 3.26 (2H, m, NHCH_2CH_2),
3.42 (2H, m, ArCH_2CH_2), 3.72 (3H, s, CH_3O), 6.86 (2H, m, ArH), 7.14 (2H, m, ArH),
7.1-8.4 (3H, br. m, $\text{NH} \times 3$), 8.49 (H, m, NH^+)

【0055】

〔実施例 7〕

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-(4'-ヒドロキシベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N^1 -(4-ヒドロキシベンジル)- N^5 -デシル-ビグアナイド・2 塩酸塩
1.9 g (4.5 ミリモル) にメタノール 25 ml、アセトン 40 ml、濃塩酸 0.1 ml を加えて 30 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を 80% アセトニトリル水溶液で再結晶して、融点 109~111℃ の無色結晶を 0.4 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=6\text{Hz}$, CH_3), 1.25 (14H, m, $(\text{CH}_2)_7$),
1.46 (8H, m, $\text{CH}_3 \times 2$ and NHCH_2CH_2), 3.32 (2H, m, NHCH_2CH_2),
4.41 (2H, d, $J=6\text{Hz}$, ArCH_2), 6.81 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 7.11 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH),
7.24 (2H, m, $\text{NH} \times 2$), 8.13, 8.44 (each m, NH , OH), 8.83 (H, m, NH^+)

【0056】

〔実施例 8〕

4-オクチルアミノ-3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-2-(4'-ヒドロキシベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N^1 -(4-ヒドロキシベンジル)- N^5 -オクチル-ビグアナイド・2 塩酸塩
1.8 g (4.6 ミリモル) にメタノール 25 ml、アセトン 40 ml、濃塩酸 0.1 ml を加えて 40℃ で 63 時間攪拌、次いで 8 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を 80% アセトニトリル水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (8:2) で溶出] に付して精製し、無色樹脂状の固体 1.6 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=6\text{Hz}$, CH_3), 1.25 (10H, m, $(\text{CH}_2)_5$),

1.40 (6H, m, CH₃x2), 1.52 (2H, m, NHCH₂CH₂), 3.31 (2H, m, NHCH₂CH₂),
4.42 (2H, m, ArCH₂), 6.82 (2H, d, J=7Hz, ArH), 7.09 (2H, d, J=7Hz, ArH),
7.07, 7.26, 8.19 (each H, m, NHx2, OH), 8.25 (H, m, NH⁺).

【0057】

〔実施例9〕

4-ウンデシルアミノ-3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-2-(4'-ヒドロキシベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(4-ヒドロキシベンジル)-N⁵-ウンデシル-ビグアナイド・2塩酸塩 2.0 g (4.5ミリモル) にメタノール 25 ml、アセトン 40 ml、濃塩酸 0.1 ml を加えて 26 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (8:1.5) で溶出] に付して精製し、更に 80% アセトニトリル水溶液で再結晶して、融点 110~112℃ の無色結晶 0.73 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.87 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.25 (18H, m, (CH₂)₉),
1.46 (8H, m, CH₃x2 and NHCH₂CH₂), 3.32 (2H, m, NHCH₂CH₂),
4.41 (2H, d, J=5Hz, ArCH₂), 6.80 (2H, d, J=9Hz, ArH), 7.11 (2H, d, J=9Hz, ArH),
7.25 (2H, m, NHx2), 8.13, 8.44 (each m, NH, OH), 8.86 (H, m, NH⁺)

【0058】

〔実施例10〕

3, 6-ジヒドロ-4-デシルアミノ-2-(4'-メトキシフェネチルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(4-メトキシフェネチル)-N⁵-デシル-ビグアナイド・2塩酸塩 2.5 g (5.6ミリモル) に n-ブタノール 200 ml、メチラール 6 ml (67.8ミリモル)、濃塩酸 0.7 ml を加えて 68 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、80% アセトニトリル水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール・酢酸混液 (8:0.7:0.7) で溶出] に付して精製し、無色樹脂状の固体 0.7 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.87 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.24 (14H, m, (CH₂)₇),

1. 56 (2H, m, NHCH_2CH_2), 2. 80 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, ArCH_2CH_2), 3. 34 (2H, m, NHCH_2CH_2),
 3. 52 (2H, m, ArCH_2CH_2), 3. 78 (3H, s, CH_3O), 4. 47 (2H, s, CH_2), 6. 83 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH),
 7. 12 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 7. 37 (2H, m, NHx_2), 8. 24 (H, m, NH), 8. 27 (H, m, NH^+).

【0059】

〔実施例 11〕

4-ウンデシルアミノ-3, 6-ジヒドロ-6-メチル-2-(4'-メトキシベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

氷冷下、 N^1 -(4-メトキシベンジル)- N^5 -ウンデシル-ビグアナイド・2塩酸塩 4. 0 g (8. 9ミリモル) にエタノール 100 ml、アセトアルデヒド 5 ml (89. 2ミリモル)、濃塩酸 0. 4 ml を加えて 24 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9:1. 5) で溶出] に付して精製し、70%アセトニトリル水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥して無色樹脂状の固体 1. 4 g を得た。

$\text{NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0. 88 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1. 24 (16H, m, $(\text{CH}_2)_8$),
 1. 33 (3H, d, $J=6\text{Hz}$, HCCH_3), 1. 50 (2H, m, NHCH_2CH_2), 3. 29 (2H, m, NHCH_2CH_2),
 3. 77 (3H, s, CH_3O), 4. 45 (2H, d, $J=6\text{Hz}$, ArCH_2NH), 4. 72 (H, m, HCCH_3),
 6. 82 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 7. 19 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 7. 27 (H, m, NHCH_2CH_2),
 7. 58 (H, t, $J=6\text{Hz}$, ArCH_2NH), 8. 33 (H, m, NH), 8. 45 (H, m, NH^+).

【0060】

〔実施例 12〕

4-オクチルアミノ-2-(3', 4'-ジクロルベンジルアミノ)-3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩 (1)、

2-アミノ-4-オクチルアミノ-1-(3', 4'-ジクロルベンジル)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩 (2)

N^1 -(3', 4'-ジクロルベンジル)- N^5 -オクチル-ビグアナイド・塩酸塩 1. 8 g (4. 4ミリモル) にメタノール 25 ml、アセトン 40 ml、濃塩酸 0. 1 ml を加えて 24 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を 80%アセトニトリル水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィーに付して精製し、クロロホルム・メタノール混液（9 5 : 5）第1主溶出画分より無色樹脂状の固体（1）0.5 g、第2主溶出画分より無色樹脂状の固体（2）0.7 gを得た。

(1) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1.23 (10H, m, $(\text{CH}_2)_5$), 1.45 (8H, m, $\text{CH}_3 \times 2$ and NHCH_2CH_2), 3.24 (2H, m, NHCH_2CH_2), 4.46 (2H, d, $J=6\text{Hz}$, ArCH_2NH), 7.11 (H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 7.35 (H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 7.36 (H, m, ArH), 7.15 (H, t, $J=6\text{Hz}$, NHCH_2CH_2), 7.71 (H, t, $J=6\text{Hz}$, ArCH_2NH), 8.54 (H, m, NH), 8.58 (H, m, NH^+).
 ^1H - ^1H COSYにより NHCH_2CH_2 (δ : 3.24)と NHCH_2CH_2 (δ : 7.15)、 ArCH_2NH (δ : 4.46)と ArCH_2NH (δ : 7.71)シグナル間にカップリングが認められた。また、トリアジン環 NH (δ : 8.54)および NH^+ (δ : 8.58)シグナルは他のプロトンとのカップリングを認めなかった。

(2) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1.27 (10H, m, $(\text{CH}_2)_5$), 1.47 (8H, m, $\text{CH}_3 \times 2$ and NHCH_2CH_2), 3.21 (2H, m, NHCH_2CH_2), 4.79 (2H, m, ArCH_2), 7.13, 7.35, 7.41 (each H, m, ArH), 6.25 (2H, br. m, NH_2), 7.38 (H, m, NHCH_2CH_2), 9.03 (H, m, NH^+).
 ^1H - ^1H COSYにより NHCH_2CH_2 (δ : 3.21)と NHCH_2CH_2 (δ : 7.38)シグナル間にカップリングが認められた。また、 NH_2 (δ : 6.25)および NH^+ (δ : 9.03)シグナルは他のプロトンとのカップリングを認めなかった。

【0061】

〔実施例13〕

2-アミノ-1, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-ノニルアミノ-1-(2', 3', 4'-トリフルオロフェニル)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩 N¹-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ)-N⁵-ノニル-ビグアナイド・2塩酸塩 1.3 g (3.0ミリモル) にメタノール 50 ml、アセトン 80 ml、濃塩酸 0.1 ml を加えて18時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール・酢酸混液 (9:0.5:0.5) で溶出] に付して精製し、80%エタノール水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥して淡黄色樹脂状の固体 1.2

gを得た。

NMR(CDCl₃) δ : 0.88(3H, m, CH₃), 1.26(12H, m, (CH₂)₆), 1.44(6H, m, CH₃x2),
1.55(2H, m, NHCH₂CH₂), 3.32(2H, m, NHCH₂CH₂), 7.12(H, m, ArH), 8.46(H, m, ArH).

【0062】

〔実施例14〕

2-アミノ-1, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-1-(4'-メトキシフェニル)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(4-メトキシフェニル)-N⁵-デシル-ビグアナイド・2塩酸塩 1.5 g (3.6ミリモル) にメタノール 50 ml、アセトン 40 ml、濃塩酸 0.2 ml を加えて 20 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9:1) で溶出] に付して精製し、残渣を 80% アセトニトリル水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥して淡黄色樹脂状の固体 0.92 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.88(3H, m, CH₃), 1.26(14H, m, (CH₂)₇), 1.49(6H, m, CH₃x2),
1.59(H, m, NHCH₂CH₂), 3.33(2H, m, NHCH₂CH₂), 3.86(3H, s, CH₃O),
5.10(2H, br. m, NHx2), 7.02(2H, d, J=9Hz, ArH), 7.19(2H, d, J=9Hz, ArH),
7.95(H, t, J=6Hz, NHCH₂CH₂), 9.83(H, m, NH⁺).

【0063】

〔実施例15〕

4-アミノ-3, 6-ジヒドロ-6-ドデシル-2-(4'-メトキシフェネチルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩 (1)、

2, 4-ジアミノ-1, 6-ジヒドロ-6-ドデシル-1-(4'-メトキシフェネチル)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩 (2)

N¹-(4-メトキシフェネチル)-ビグアナイド・塩酸塩 5.0 g (18.4ミリモル) にエタノール 100 ml、1-トリデカナール 8.8 ml (37.1ミリモル)、濃塩酸 0.8 ml を加えて 22 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、クロロホルム・メタノール混液 (9:1.5) 第1主溶出画分を 70% アセトニトリル水溶液より再結晶して、融点 100~102℃ の無色結晶 (1) 0.92 g、第2主溶

出画分を70%アセトニトリル水溶液より再結晶して、融点165~170℃の無色結晶(2) 1.1gを得た。

(1) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87(3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1.22(20H, m, $(\text{CH}_2)_{10}$), 1.64(2H, m, HCCH_2), 2.78(2H, t, $J=8\text{Hz}$, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.50(2H, m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.77(3H, s, CH_3O), 4.63(H, m, HCCH_2), 6.82(2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 7.12(2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 7.12(H, br. m, NH), 7.46(H, t, $J=6\text{Hz}$, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 8.43(H, m, NH), 8.77(H, m, NH^+).

$^1\text{H-}^1\text{H}$ COSYにより HCCH_2 (δ :1.64)と HCCH_2 (δ :4.63), $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ (δ :2.78)と $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ (δ :3.50), $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ (δ :3.50)と $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ (δ :7.46)シグナル間にカップリングが認められた。また、トリアジン環 NH (δ :8.43)および NH^+ (δ :8.77)シグナルは他のプロトンとのカップリングを認めなかった。

(2) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87(3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1.24(20H, m, $(\text{CH}_2)_{10}$), 1.60(2H, m, HCCH_2), 2.91(2H, m, ArCH_2CH_2), 3.10, 4.02(2H, m, m, ArCH_2CH_2), 3.78(3H, s, CH_3O), 4.20(H, m, HCCH_2), 6.84(2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 7.20(2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 7.08 (2H, br. m, NH_2), 8.05(2H, m, NH_2), 8.54(H, m, NH^+).

【0064】

〔実施例16〕

4-アミノ-3,6-ジヒドロ-6-ドデシル-2-(4'-メトキシベンジルアミノ)-1,3,5-トリアジン・塩酸塩(1)、

2,4-ジアミノ-1,6-ジヒドロ-6-ドデシル-1-(4'-メトキシベンジル)-1,3,5-トリアジン・塩酸塩(2)

N^1 -(4-メトキシベンジル)-ビグアナイド・塩酸塩5.0g(19.4ミリモル)にエタノール100ml、1-トリデカナール9.2ml(38.7ミリモル)、濃塩酸0.8mlを加えて24時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、クロロホルム・メタノール混液(9:1.5)第1主溶出画分を70%アセトニトリル水溶液より再結晶して、融点162~164℃の無色結晶(1) 3.0g、第2主溶出画分を70%アセトニトリル水溶液より再結晶して、融点182~184℃の無色結晶(2) 1.3gを得た。

- (1) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1.23 (20H, m, $(\text{CH}_2)_{10}$), 1.68 (2H, m, HCCH_2), 3.77 (3H, s, CH_3O), 4.42 (2H, m, ArCH_2NH), 4.63 (H, m, HCCH_2), 6.83 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 7.18 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 5.04, 7.20 (each H, br. m, NH), 7.72 (H, t, $J=6\text{Hz}$, ArCH_2NH), 8.45 (H, m, NH), 8.69 (H, m, NH^+).
- (2) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, m, CH_3), 1.22 (20H, m, $(\text{CH}_2)_{10}$), 1.66 (2H, m, HCCH_2), 3.78 (3H, s, CH_3O), 3.97, 4.91 (2H, m, m, ArCH_2), 4.33 (H, m, HCCH_2), 6.82 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 7.13 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 6.40–8.90 (3H, br. m, $\text{NH}\times 3$), 8.28 (H, m, NH).

【 0 0 6 5 】

〔実施例 1 7〕

4-アミノ-6-オクチル-3, 6-ジヒドロ-2-(4'-トリフルオロメチルベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N 1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-ビグアナイド・塩酸塩 5.0 g (16.9ミリモル) にエタノール 100 ml、1-ノナノール 4.4 ml (25.6ミリモル)、濃塩酸 0.7 ml を加えて 26 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9 : 1.5) で溶出] に付して精製し、残渣を 80% エタノール水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥して無色樹脂状の固体 2.3 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1.26 (10H, m, $(\text{CH}_2)_5$), 1.44 (2H, m, HCCH_2CH_2), 1.70 (2H, m, HCCH_2CH_2), 4.57 (2H, d, $J=6\text{Hz}$, ArCH_2NH), 4.73 (H, t, $J=6\text{Hz}$, HCCH_2CH_2), 7.40 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 7.56 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 5.60, 7.20 (each H, br. m, NH), 8.07 (H, t, $J=6\text{Hz}$, ArCH_2NH), 8.49 (H, m, NH), 8.59 (H, m, NH^+).

【 0 0 6 6 】

〔実施例 1 8〕

4-アミノ-3, 6-ジヒドロ-6-デシル-2-(4'-トリフルオロメチルベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩 (1)、

2, 4-ジアミノ 1, 6-ジヒドロ-6-デシル-1-(4'-トリフルオロ

メチルベンジル) - 1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩 (2)、

N¹- (4-トリフルオロメチルベンジル) - ビグアナイド・塩酸塩 5.0 g (16.9 ミリモル) にエタノール 100 ml、1-ウンデカナール 5.3 ml (25.7 ミリモル)、濃塩酸 0.7 ml を加えて 24 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、クロロホルム・メタノール混液 (9 : 1.5) 第 1 主溶出画分を 80% アセトニトリル水溶液より再結晶して融点 163 ~ 166 °C の無色結晶 (1) 1.41 g、第 2 主溶出画分を 80% アセトニトリル水溶液より再結晶して融点 208 ~ 211 °C の無色結晶 (2) 0.87 g を得た。

(1) ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.88 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.25 (14H, m, (CH₂)₇), 1.43 (2H, m, HCCH₂CH₂), 1.70 (2H, m, HCCHCH₂), 4.58 (2H, d, J=6Hz, ArCH₂NH), 4.73 (H, t, J=6Hz, HCCH₂CH₂), 7.42 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.57 (2H, d, J=8Hz, ArH), 5.88, 7.03 (each H, br. m, NH), 8.08 (H, t, J=6Hz, ArCH₂NH), 8.49 (H, m, NH), 8.50 (H, m, NH⁺).

(2) ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.88 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.24 (16H, m, (CH₂)₈), 1.64 (2H, m, HCCH₂), 4.31, 5.19 (2H, d, d, J=17Hz, ArCH₂), 4.51 (H, m, HCCH₂), 7.45 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.63 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.18 (2H, br. m, NH₂), 7.91 (2H, m, NH₂), 9.04 (H, m, NH⁺).

【0067】

〔実施例 19〕

4-アミノ-6-ウンデシル-3, 6-ジヒドロ-2- (4'-トリフルオロメチルベンジルアミノ) - 1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹- (4-トリフルオロメチルベンジル) - ビグアナイド・塩酸塩 5.0 g (16.9 ミリモル) にエタノール 100 ml、1-ドデカナール 5.6 ml (25.4 ミリモル)、濃塩酸 0.7 ml を加えて 26 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9 : 1.5) で溶出] に付して精製し、アセトニトリル水溶液を加えて融点 144 ~ 149 °C の無色結晶 2.4 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.88 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.24 (16H, m, (CH₂)₈),

1.43 (2H, m, HCCH₂CH₂), 1.69 (2H, m, HCCH₂CH₂), 4.57 (2H, d, J=6Hz, ArCH₂NH),
4.72 (H, t, J=6Hz, HCCH₂CH₂), 7.40 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.56 (2H, d, J=8Hz, ArH),
5.52, 7.20 (each H, br. m, NH), 8.06 (H, t, J=6Hz, ArCH₂NH), 8.47 (H, m, NH),
8.58 (H, m, NH⁺).

【0068】

〔実施例 20〕

2, 4-ジアミノ-1, 6-ジヒドロ-6-ヘプチル-1-(4'-tert-ブチルフェニル)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(4-tert-ブチルフェニル)-ビグアナイド・塩酸塩 6.0 g (22.2 ミリモル) にエタノール 100 ml、1-オクタナール 4.3 g (33.1 ミリモル)、濃塩酸 0.9 ml を加えて 20 時間還流後、減圧下で溶媒を濃縮、冷却し、析出した無色結晶をろ別し、80%エタノール水溶液で再結晶して融点 239~241℃の無色結晶を 4.2 g 得た。

¹H-NMR (DMSO-d) δ: 0.77 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.13 (8H, m, (CH₂)₄),
1.24 (11H, m, (CH₃)₃ and HCCH₂CH₂), 1.49 (2H, m, HCCH₂CH₂),
4.85 (H, m, HCCH₂CH₂), 6.56 (H, br. m, NH), 7.23 (2H, d, J=9Hz, ArH),
7.33 (2H, br. m, NH₂), 7.47 (2H, d, J=9Hz, ArH), 7.62 (H, br. m, NH), 8.71 (H, m, NH⁺).

【0069】

〔実施例 21〕

6-オクチル-2, 4-ジアミノ-1, 6-ジヒドロ-1-(4'-tert-ブチルフェニル)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(4-tert-ブチルフェニル)-ビグアナイド・塩酸塩 5.0 g (18.5 ミリモル) にエタノール 100 ml、1-ノナナール 4.8 ml (27.9 ミリモル)、濃塩酸 0.8 ml を加えて 15 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9:1.5) で溶出] に付して精製し、更に 70%アセトニトリル水溶液より再結晶して融点 231~234℃の無色結晶 1.6 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.86 (3H, t, J=6Hz, CH₃), 1.23 (10H, m, (CH₂)₅),
1.36 (11H, m, (CH₃)₃ and HCCH₂CH₂), 1.67 (2H, m, HCCH₂CH₂), 4.91 (H, m, HCCH₂CH₂),

7.22 (2H, d, J=9Hz, ArH), 7.55 (2H, d, J=9Hz, ArH),
5.43, 6.59, 7.89 (each H, br. m, NH), 9.77 (H, m, NH⁺).

【0070】

〔実施例 22〕

2, 4-ジアミノ-1, 6-ジヒドロ-6-ノニル-1-(4'-tert-ブチルフェニル)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(4-tert-ブチルフェニル)-ビグアナイド・塩酸塩 6.0 g (22.2 ミリモル) にエタノール 100 ml、1-デカナール 5.2 g (33.3 ミリモル)、濃塩酸 0.9 ml を加えて 7 時間還流後、減圧下で溶媒を濃縮、冷却し、析出した結晶をろ別し、80%エタノール水溶液で再結晶して融点 238~240℃の無色結晶を 3.1 g 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.78 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.14 (14H, m, (CH₂)₇),
1.24 (9H, s, (CH₃)₃), 1.49 (2H, m, HCCH₂), 4.85 (H, m, HCCH₂),
6.54 (H, br. m, NH), 7.23 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.35 (2H, br. m, NH_x2),
7.47 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.60 (H, br. m, NH), 8.74 (H, m, NH⁺).

【0071】

〔実施例 23〕

4-アミノ-3, 6-ジヒドロ-6-ノニル-2-(4'-tert-ブチルアニリノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

実施例 22 の化合物 2.0 g (4.9 ミリモル) にエタノール 50 ml、水 50 ml を加え、5 N 水酸化ナトリウム溶液で pH 11~12 に調節後、2 時間還流を行い、冷却後、析出した結晶をろ別し、メタノールより再結晶し、得られた無色結晶にメタノール 50 ml を加え、加熱溶解後、濃塩酸 0.9 ml を加え、減圧下で溶媒を留去し、70%アセトニトリル水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥して無色樹脂状の固体 1.2 g を得た。

NMR(CDC1₃) δ: 0.85 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.21 (12H, m, (CH₂)₆),
1.29 (9H, s, (CH₃)₃), 1.48 (2H, m, HCCH₂CH₂), 1.74 (2H, m, HCCH₂CH₂),
4.78 (H, m, HCCH₂CH₂), 5.18 (H, br. m, NH), 7.29 (2H, d, J=9Hz, ArH),
7.36 (2H, d, J=9Hz, ArH), 7.33 (H, m, NH), 8.48 (H, m, NH), 8.83 (H, m, NH),

9.52(H, m, NH⁺).

【0072】

〔実施例 24〕

6-オクチル-2, 4-ジアミノ-1, 6-ジヒドロ-1-(2'-メトキシ-5'-tert-ブチルフェニル)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(2-メトキシ-5-tert-ブチルフェニル)-ビグアナイド・塩酸塩 6.0 g (20.0 ミリモル) にエタノール 100 ml、1-ノナナール 3.7 g (26.2 ミリモル)、濃塩酸 0.8 ml を加えて 20 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9:1.5) で溶出] に付して精製し、80%エタノール水溶液に溶かし、減圧下で溶媒留去後、更にエタノール・エーテルより再結晶して融点 217~219℃の淡黄色結晶 2.3 g を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.77(3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.13(12H, m, (CH₂)₆), 1.21(9H, s, (CH₃)₃), 1.41(2H, m, HCCH₂), 3.75(3H, s, CH₃O), 4.69, 4.89(H, m, m, HCCH₂), 6.46(H, br. m, NH), 7.09(H, m, ArH), 7.30(H, m, ArH), 7.41(H, m, ArH), 7.00-7.60(3H, br. m, NHx3), 8.58, 8.63(H, m, m, NH⁺).

【0073】

〔実施例 25〕

4-アミノ-6-オクチル-3, 6-ジヒドロ-2-(2'-メトキシ-5'-tert-ブチルアニリノ)-1, 3, 5-トリアジン

実施例 24 の化合物 2.0 g (4.7 ミリモル) にエタノール 50 ml、水 50 ml を加え、5 N 水酸化ナトリウム溶液で pH 11~12 に調節後、2 時間還流を行い、冷却後、析出した結晶をろ別し、エタノール・エーテルより再結晶して融点 129~132℃の淡黄色の結晶 0.7 g を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.87(3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.24(12H, m, (CH₂)₆), 1.28(9H, s, (CH₃)₃), 1.58(2H, m, HCCH₂), 3.76(3H, s, CH₃O), 4.77(H, m, HCCH₂), 5.52(H, br. m, NH), 6.75(H, d, J=8Hz, ArH), 6.96(H, d, d, J=3, 8Hz, ArH), 7.26(H, m, ArH), 7.26(2H, m, NHx2), 8.12(H, m, NH).

【0074】

〔実施例 26〕

6-オクチル-2, 4-ジアミノ-1, 6-ジヒドロ-1-(4'-トリフルオロメトキシフェニル)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビグアナイド・塩酸塩 5.0 g (16.8ミリモル) にエタノール 100 ml、1-ノナナール 4.4 ml (25.6ミリモル)、濃塩酸 0.7 ml を加えて 9 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を含水エタノールより再結晶して融点 218~220℃ の無色結晶 0.7 g を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.84(3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.23(12H, m, (CH₂)₆), 1.55(2H, m, HCCH₂), 4.99(H, m, HCCH₂), 7.51(2H, d, J=9Hz, ArH), 7.55(2H, d, J=9Hz, ArH), 6.85, 7.80(each H, br. m, NH), 7.49(2H, m, NH₂), 8.91(H, m, NH⁺).

【0075】

〔実施例 27〕

4-アミノ-6-オクチル-3, 6-ジヒドロ-2-(4'-トリフルオロメトキシアニリノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

実施例 26 の化合物 (含水エタノール再結晶母液の溶媒を留去) 6.4 g にエタノール 80 ml、水 50 ml を加え、5 N 水酸化ナトリウム溶液で pH 11~12 に調節後、2 時間還流を行い、減圧下で溶媒を留去し、残渣をクロロホルムで抽出後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をメタノール 50 ml に溶かし、濃塩酸 2.5 ml を加えて減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (8:2) で溶出] に付して精製し、70% アセトニトリル水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を減圧下で十分に乾燥し、無色固体 2.0 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.84(3H, m, CH₃), 1.21(12H, m, (CH₂)₆), 1.74(2H, m, HCCH₂), 4.84(H, m, HCCH₂), 5.24(H, br. m. NH), 7.14(2H, m, ArH), 7.50(2H, m, ArH), 8.45(2H, br. m, NH₂), 8.88(H, br. m, NH), 9.72(H, m, NH⁺).

【0076】

〔実施例 28〕

2, 4-ジアミノ-1, 6-ジヒドロ-6-ノニル-1-(4'-トリフルオロメトキシフェニル)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビグアナイド・塩酸塩 5.0 g (16.8ミリモル) にエタノール 100 ml、1-デカナール 4.7 ml (25.1ミリモル)、濃塩酸 0.7 ml を加えて 16 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (8:1.5) で溶出] に付して精製し、80%エタノールより再結晶して融点 213~215℃の無色結晶 1.1 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.87(3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.23(14H, m, (CH₂)₇), 1.67(2H, m, HCCH₂), 4.93(H, m, HCCH₂), 6.15, 6.89(each H, br. m. NH), 7.41(4H, m, ArH), 7.79(2H, br. m, NH₂), 9.73(H, m, NH⁺).

【0077】

〔実施例 29〕

4-アミノ-3, 6-ジヒドロ-6-ノニル-2-(4'-トリフルオロメトキシアニリノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

実施例 28 の化合物 (80%エタノール再結晶母液の溶媒を留去) 2.8 g にエタノール 50 ml、水 50 ml を加え、5 N 水酸化ナトリウム溶液で pH 11~12 に調節後、2 時間還流を行い、冷却後、析出した結晶をろ別して無色結晶 2.4 g を得た。次に、この結晶をメタノール 50 ml に溶かし、濃塩酸 1 ml を加えた後、減圧下で溶媒を留去し、70%アセトニトリル水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥して無色固体 1.8 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.85(3H, m, CH₃), 1.20(12H, m, (CH₂)₆), 1.48(2H, m, HCH₂CH₂), 1.76(2H, m, HCCH₂CH₂), 4.82(H, m, HCCH₂CH₂), 5.41(H, br. m. NH), 7.13(2H, m, ArH), 7.50(2H, m, ArH), 8.53(2H, br. m, NH₂), 8.95(H, br. m, NH), 9.80(H, m, NH⁺).

【0078】

〔実施例 30〕

2, 4-ジアミノ-1, 6-ジヒドロ-1-(2', 3', 4'-トリフルオロフェニル)-6-ノニル-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(2, 3, 4-トリフルオロフェニル)-ビグアナイド・塩酸塩 5.0

g (18.7ミリモル) にエタノール100ml、1-デカナール5.3ml (28.1ミリモル)、濃塩酸0.8mlを加えて4時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9:2) で溶出] に付して精製し、更に80%アセトニトリル水溶液より再結晶して融点210~212℃の無色結晶4.7gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 0.87(3\text{H}, \text{t}, J=7\text{Hz}, \text{CH}_3), 1.23(14\text{H}, \text{m}, (\text{CH}_2)_7), 1.61(2\text{H}, \text{m}, \text{HCCH}_2), 4.88(\text{H}, \text{m}, \text{HCCH}_2), 7.19(2\text{H}, \text{m}, \text{ArH}), 7.01, 7.71(\text{each } 2\text{H}, \text{br. m}, \text{NH}_2), 9.63(\text{H}, \text{m}, \text{NH}^+).$

【0079】

〔実施例31〕

2, 4-ジアミノ-1, 6-ジヒドロ-1-(2', 3', 4'-トリフルオロフェニル)-6-デシル-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(2, 3, 4-トリフルオロフェニル)-ビグアナイド・塩酸塩5.0g (18.7ミリモル) にエタノール100ml、1-ウンデカナール4.8g (28.2ミリモル)、濃塩酸0.8mlを加えて24時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9:1.5) で溶出] に付して精製し、更に80%アセトニトリル水溶液より再結晶して融点210~213℃の無色結晶3.2gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta: 0.85(3\text{H}, \text{t}, J=7\text{Hz}, \text{CH}_3), 1.22(16\text{H}, \text{m}, (\text{CH}_2)_8), 1.55(2\text{H}, \text{m}, \text{HCCH}_2), 4.98(\text{H}, \text{m}, \text{HCCH}_2), 7.51(2\text{H}, \text{m}, \text{ArH}), 7.07, 7.50, 7.69, 7.96(\text{each H}, \text{m}, \text{NH}), 8.99(\text{H}, \text{m}, \text{NH}^+).$

【0080】

〔実施例32〕

4-アミノ-3, 6-ジヒドロ-6-デシル-2-(2', 3', 4'-トリフルオロアニリノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

実施例31の化合物2.8g (6.6ミリモル) にエタノール50ml、水50mlを加え、5N水酸化ナトリウム溶液でpH11~12に調節後、2時間還流を行い、冷却後、析出した結晶をろ別し、更に70%アセトニトリル水溶液より再結晶して、融点145~148℃の無色結晶1.3gを得た。次に、その0

． 8 g (2.1 ミリモル) にメタノール 30 ml を加え、加熱溶解後、濃塩酸 0.4 ml を加え、減圧下で溶媒を留去し、80%エタノール水溶液より再結晶して融点 60～65℃の無色結晶を 0.4 g 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.87(3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1.26(14H, m, $(\text{CH}_2)_7$), 1.49(2H, m, HCCH_2CH_2), 1.80(2H, m, HCCH_2CH_2), 4.90(H, m, HCCH_2CH_2), 6.96, 7.42(each H, m, ArH), 5.75, 7.62, 9.04, 9.18(each H, br. m, NH), 9.57(H, br. m, NH^+).

【0081】

〔実施例 33〕

2, 4-ジアミノ-1, 6-ジヒドロ-6-デシル-1-(2', 4'-ジフルオロフェニル)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(2, 4-ジフルオロフェニル)-ビグアナイド・塩酸塩 5.0 g (20.0 ミリモル) にエタノール 100 ml、1-ウンデカナール 5.1 g (29.9 ミリモル)、濃塩酸 0.8 ml を加えて 8 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9:1.5) で溶出] に付して精製し、更に 80%エタノール水溶液より再結晶して融点 207～209℃の無色結晶 1.7 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.87(3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1.22(16H, m, $(\text{CH}_2)_8$), 1.61(2H, m, HCCH_2), 4.87(H, m, HCCH_2), 6.45(H, br. m, NH), 6.95(H, br. m, NH), 7.07(H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 7.11(H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 7.40(H, m, ArH), 7.80(2H, br. m, NH_2), 9.63(H, m, NH^+).

【0082】

〔実施例 34〕

4-アミノ-3, 6-ジヒドロ-6-デシル-2-(2', 4'-ジフルオロフェニル)-1, 3, 5-トリアジン

実施例 33 の化合物 (80%エタノール再結晶母液の溶媒を留去) 4.0 g (10.0 ミリモル) にエタノール 50 ml、水 50 ml を加え、5 N 水酸化ナトリウム溶液で pH 11～12 に調節後、2 時間還流を行い、冷却後、析出した結晶をろ別し、更に 80%エタノール水溶液より再結晶して、融点 151～152

℃の無色結晶 2.5 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.88 (3H, t, $J=6\text{Hz}$, CH_3), 1.26 (16H, m, $(\text{CH}_2)_8$),

1.63 (2H, m, HCCH_2), 4.78 (H, t, $J=6\text{Hz}$, HCCH_2), 6.76 (H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH),

6.80 (H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 8.15 (H, m, ArH).

【0083】

〔実施例 35〕

6-ウンデシル-2, 4-ジアミノ-1, 6-ジヒドロ-1-(2', 4'-ジフルオロフェニル)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(2, 4-ジフルオロフェニル)-ビグアナイド・塩酸塩 5.0 g (20.0 ミリモル) にエタノール 100 ml、1-ドデカナール 6.6 ml (29.9 ミリモル)、濃塩酸 0.9 ml を加えて 20 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9:1.5) で溶出] に付して精製し、更に 70% アセトニトリル水溶液より再結晶して融点 206~208℃ の無色結晶 3.9 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.88 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1.22 (18H, m, $(\text{CH}_2)_9$),

1.61 (2H, m, HCCH_2), 4.85 (H, m, HCCH_2), 6.47 (H, br. m, NH), 6.98 (H, br. m, NH),

7.07 (H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 7.12 (H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 7.40 (H, m, ArH),

7.80 (2H, br. m, NH_2), 9.63 (H, m, NH^+).

【0084】

〔実施例 36〕

4-アミノ-3, 6-ジヒドロ-6-ウンデシル-2-(2', 4'-ジフルオロアニリノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

実施例 35 の化合物 3.0 g (7.2 ミリモル) にエタノール 60 ml、水 60 ml を加え、5 N 水酸化ナトリウム溶液で pH 11~12 に調節後、2 時間還流を行い、冷却後、析出した結晶をろ別し、更に 80% エタノール水溶液より再結晶して無色結晶 2.3 g を得た。次に、その 0.8 g (2.1 ミリモル) にメタノール 30 ml を加え、加熱溶解後、濃塩酸 0.4 ml を加え、減圧下で溶媒を留去し、80% エタノール水溶液より再結晶して融点 144~146℃ の無色結晶を 0.7 g 得た。

NMR(CDCl₃) δ : 0.87(3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.22(16H, m, (CH₂)₈),
 1.49(2H, m, HCCH₂CH₂), 1.78(2H, m, HCCH₂CH₂), 4.85(H, m, HCCH₂CH₂),
 6.85(2H, m, ArH), 7.63(H, m, ArH), 5.63, 7.58(each H, br. m, NH),
 9.03, 9.16(each H, m, NH), 9.36(H, m, NH⁺).

【0085】

〔実施例37〕

4-オクチルアミノ-3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-2-(4'-メチルベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン

N¹-(4-メチルベンジル)-N⁵-オクチル-ビグアナイド・2塩酸塩 3.0 g (7.7ミリモル) にメタノール 40 ml、アセトン 80 ml、ピペリジン 1.6 ml (16.2ミリモル) を加えて 23 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール・酢酸混液 (9:0.5:0.5) で溶出] に付して精製し、得られた無色樹脂状の固体にエタノール 50 ml、水 50 ml を加え、5 N 水酸化ナトリウム溶液で pH 11~12 に調節後、1 時間還流を行い、減圧下で溶媒を留去し、残渣を水洗し、減圧下で十分に乾燥し、無色固体 1.3 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.87(3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.25(10H, m, (CH₂)₅),
 1.33(6H, s, CH₃x2), 1.45(2H, m, NHCH₂CH₂), 2.31(3H, s, ArCH₃),
 3.16(2H, t, J=7Hz, NHCH₂CH₂), 4.36(2H, m, ArCH₂), 7.09(2H, d, J=8Hz, ArH),
 7.18(2H, d, J=8Hz, ArH).

【0086】

〔実施例38〕

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-(4'-メトキシベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン (1)、

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-(4'-メトキシベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・メタンスルホン酸塩 (2)

N¹-(4-メトキシベンジル)-N⁵-デシルビグアナイド・2塩酸塩 40 g (92.1ミリモル) のメタノール 400 ml 溶液に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 55 ml を加え、60℃で 30 分攪拌後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をク

クロロホルムで抽出し、抽出液を水洗後、減圧下で溶媒を留去し、残渣にアセトン 450 ml、メタノール 150 ml、ピペリジン 6.4 ml (46.6 ミリモル) を加えて 15 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を水で攪拌洗浄した後、酢酸エチルに溶かし、水洗後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で乾燥して無色固体 (1) 37 g を得た。次に、その 2.3 g (5.9 ミリモル) をメタノール 100 ml に溶かし、メタンスルホン酸 1.89 g (19.7 ミリモル) を加えた後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を 70% アセトニトリル水溶液に溶かし、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9:1.5) で溶出] に付して精製し、エーテルを加えて結晶化させて融点 56~58℃ の無色結晶 (2) を 1.9 g 得た。

(2) $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.87 (3H, m, CH_3), 1.25 (14H, m, $(\text{CH}_2)_7$), 1.39 (6H, s, $\text{CH}_3 \times 2$), 1.49 (2H, m, NHCH_2CH_2), 2.75 (3H, s, CH_3SO_3^-), 3.28 (2H, m, NHCH_2CH_2), 3.78 (3H, s, CH_3O), 4.43 (2H, d, $J=6\text{Hz}$, ArCH_2), 6.82 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 7.16 (H, m, NH), 7.20 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 7.53 (H, t, $J=6\text{Hz}$, NHCH_2CH_2), 7.92 (H, m, NH), 8.01 (H, m, NH^+).

【0087】

〔実施例 39〕

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-(4'-メトキシベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・マロン酸塩

実施例 38 の化合物 (1) 3.0 g (7.5 ミリモル) を 70% アセトニトリル水溶液 30 ml に溶かし、マロン酸 0.85 g (8.17 ミリモル) を加えて加熱溶解後、冷却し、融点 109~112℃ の無色結晶を 3.0 g 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.87 (3H, m, CH_3), 1.25 (14H, m, $(\text{CH}_2)_7$), 1.44 (6H, s, $\text{CH}_3 \times 2$), 1.53 (2H, m, NHCH_2CH_2), 3.15 (2H, s, $\text{HOOCH}_2\text{COO}^-$), 3.33 (2H, m, NHCH_2CH_2), 3.79 (3H, s, CH_3O), 4.48 (2H, d, $J=6\text{Hz}$, ArCH_2), 6.85 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 7.23 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 7.72 (H, m, NH), 8.12, 8.38, 8.47 (each H, m, COOH , NH , NH^+).

【0088】

〔実施例 40〕

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-(4'-メト

キシベンジルアミノ) -1, 3, 5-トリアジン・シュウ酸塩

実施例 38 の化合物 (1) 6.5 g (16.2 ミリモル) を 30% アセトニトリル水溶液 50 ml に溶かし、シュウ酸二水和物 3.0 g (23.8 ミリモル) を加えて加熱溶解後、冷却し、得られた結晶を 50% アセトニトリル水溶液で再結晶して、融点 101~103℃ の無色結晶を 2.9 g 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.87(3H, m, CH_3), 1.25(14H, m, $(\text{CH}_2)_7$),
1.45(8H, m, $\text{CH}_3 \times 2$ and NHCH_2CH_2), 3.31(2H, m, NHCH_2CH_2),
3.78(3H, s, CH_3O), 4.46(2H, d, $J=5\text{Hz}$, ArCH_2), 6.58(H, br. m, NH),
6.83(2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 7.22(2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 7.64(H, m, NH),
7.92, 8.49, 8.59(each H, m, COOH , NH_2 , NH^+).

【0089】

〔実施例 41〕

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-ベンジルアミノ-1, 3, 5-トリアジン (1)、

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-ベンジルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・マロン酸塩 (2)

N1-ベンジル-N5-デシル-ビグアナイド・2塩酸塩 8.5 g (21.0 ミリモル) にメタノール 140 ml、アセトン 100 ml、濃塩酸 0.6 ml を加えて 24 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール 150 ml に溶かし、水 100 ml、5N 水酸化ナトリウム水溶液 10 ml を加え、1.5 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥して無色固体 (1) 8 g を得た。次に、その 3.6 g (9.6 ミリモル) を 70% アセトニトリル水溶液 30 ml に溶かし、マロン酸 1.6 g (15.4 ミリモル) を加えて加熱溶解後、冷却し、得られた結晶を 70% アセトニトリル水溶液で再結晶して、融点 78~81℃ の無色結晶 (2) を 3.9 g 得た。

(2) $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.87(3H, m, CH_3), 1.25(14H, m, $(\text{CH}_2)_7$),
1.45(8H, m, $\text{CH}_3 \times 2$ and NHCH_2CH_2), 3.22(2H, s, $\text{HOOCH}_2\text{COO}^-$),
3.27(2H, m, NHCH_2CH_2), 4.55(2H, d, $J=5\text{Hz}$, ArCH_2), 7.28(6H, m, ArH and NH),

7.50 (H, m, NH), 7.98, 8.29, 8.43 (each H, m, COOH, NH, NH⁺).

【0090】

〔実施例 42〕

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-ベンジルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・シュウ酸塩

実施例 41 の化合物 (1) 3.6 g (9.6 ミリモル) を 70% アセトニトリル水溶液 30 ml に溶かし、シュウ酸二水和物 2.0 g (15.9 ミリモル) を加えて加熱溶解後、冷却し、得られた結晶を 70% アセトニトリル水溶液で再結晶して、融点 95~98℃ の無色結晶を 4.0 g 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.87 (3H, t, J=6Hz, CH₃), 1.24 (14H, m, (CH₂)₇),

1.46 (8H, m, CH₃x2 and NHCH₂CH₂), 3.27 (2H, m, NHCH₂CH₂),

4.53 (2H, d, J=5Hz, ArCH₂), 7.27 (5H, m, ArH), 7.48, 7.57 (each H, m, NHx2),

7.99 (H, m, COOH or NH), 8.52 (2H, m, NH, NH⁺ or COOH, NH⁺).

【0091】

〔実施例 43〕

4-アミノ-6-ウンデシル-3, 6-ジヒドロ-2-ベンジルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩 (1)、

6-ウンデシル-2, 4-ジアミノ-1, 6-ジヒドロ-1-ベンジル-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩 (2)

N¹-ベンジル-ビグアナイド・塩酸塩 8.0 g (35.1 ミリモル) にエタノール 180 ml、1-ドデカナール 13.0 g (70.5 ミリモル)、濃塩酸 1.5 ml を加えて 18 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、クロロホルム・メタノール混液 (9:1.5) 第 1 主溶出画分を 80% エタノール水溶液より再結晶して、融点 152~155℃ の無色結晶 (1) 3.1 g を、第 2 主溶出画分を 80% エタノール水溶液より再結晶して、融点 153~156℃ の無色結晶 (2) 0.9 g を得た。

。

(1) ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t, J=6Hz, CH₃), 1.25 (18H, m, (CH₂)₉),

1.68 (2H, m, HCCH₂), 4.50 (2H, d, J=6Hz, ArCH₂NH), 4.67 (H, t, J=5Hz, HCCH₂),

7.29 (6H, m, ArH and NH), 7.77 (H, t, $J=6\text{Hz}$, ArCH_2NH),

8.31 (H, m, NH), 8.63 (H, m, NH^+).

^1H -NMRスペクトルは下記構造 (18) を指示している。特にベンジル位メチレンプロトン ($\delta:4.50$) と NH ($\delta:7.77$) シグナル間にカップリングが認められることによりベンジル位は2位の NH に結合していることが確認された。

(2) ^1H -NMR (CDCl_3) $\delta:0.89$ (3H, t, $J=6\text{Hz}$, CH_3), 1.22 (18H, m, $(\text{CH}_2)_9$),

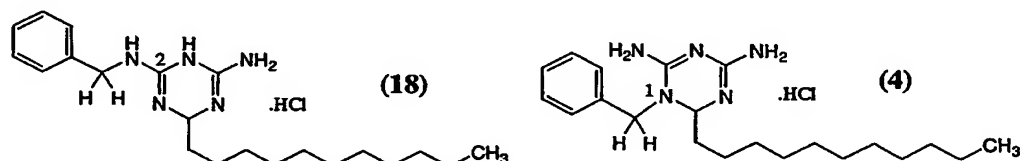
1.63 (2H, m, HCCH_2), 4.02, 4.97 (each H, m, m, ArCH_2NH),

4.33 (H, m, HCCH_2), 6.90 (H, br. m, NH), 7.22 (2H, m, NH_2), 7.29 (5H, m, ArH),

8.30 (2H, m, NH, NH^+).

^1H -NMRスペクトルは、得られた化合物が下記構造式 (18) の化合物ではなく、下記構造式 (4) の化合物であることを指示している。特にベンジル位メチレンプロトンのAB型シグナル ($\delta:4.02, 4.97$) が認められることによりベンジル位はかなり固定化された1位に結合していることが確認された。

【化12】



【0092】

〔実施例44〕

4-アミノ-3,6-ジヒドロ-6-ドデシル-2-ベンジルアミノ-1,3,5-トリアジン・塩酸塩

N1-ベンジルービグアナイド・塩酸塩 5.0 g (22.0ミリモル) にエタノール 150 ml、1-トリデカノール 6.5 g (32.8ミリモル)、濃塩酸 0.9 ml を加えて17時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール 100 ml に溶かし、水 50 ml、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 10 ml を加え、2時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗後、濃塩酸 5 ml を加えた後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9:1.5) で溶出] に付して精製し、更に80%エタノール水溶液より再結晶して融点 168~1

70℃の無色結晶 1.2 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, m, CH_3), 1.25 (20H, m, $(\text{CH}_2)_{10}$),
1.69 (2H, m, HCCH_2), 4.53 (2H, d, $J=6\text{Hz}$, ArCH_2NH), 4.72 (H, t, $J=6\text{Hz}$, HCCH_2),
7.30 (6H, m, ArH and NH), 7.78, 8.30 (each H, m, NH), 8.55 (H, m, NH^+).

【0093】

〔実施例 45〕

6-ウンデシル-1-(4-クロルフェニル)-2,4-ジアミノ-1,6-ジヒドロ-6-メチル-1,3,5-トリアジン・塩酸塩

N¹-フェニルービグアナイド・塩酸塩 12.0 g (48.4ミリモル) にエタノール 200 ml、2-トリデカノン 10.1 g (50.9ミリモル)、濃塩酸 2.0 ml を加えて 40 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を 2 回シリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (8:1.5) 次いでクロロホルム・メタノール・酢酸混液 (8:0.5:0.5→8:1:1) で溶出] に付して精製し、80%エタノール水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥して淡黄色樹脂状の固体 6.6 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=6\text{Hz}$, CH_3), 1.21 (16H, m, $(\text{CH}_2)_8$),
1.42 (2H, m, $\text{H}_3\text{CCCH}_2\text{CH}_2$), 1.51 (3H, s, $\text{H}_3\text{CCCH}_2\text{CH}_2$), 1.72 (2H, m, $\text{H}_3\text{CCCH}_2\text{CH}_2$),
5.15 (H, br. m, NH), 7.24 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 7.45 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH),
7.24, 8.58, 9.04 (each H, m, NH), 9.58 (H, m, NH^+).

【0094】

〔実施例 46〕

4-アミノ-6-ウンデシル-3,6-ジヒドロ-6-メチル-2-ベンジルアミノ-1,3,5-トリアジン・塩酸塩

N¹-ベンジルービグアナイド・塩酸塩 8.0 g (35.1ミリモル) にエタノール 180 ml、2-トリデカノン 13.0 g (65.5ミリモル)、濃塩酸 1.5 ml を加えて 24 時間還流し、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノールより再結晶して回収の N¹-ベンジルービグアナイド・塩酸塩を取り除いた後、再結晶母液の溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール・酢酸混液 (8:1.2:1) で溶出] に付して

精製して樹脂状の固体 3.3 g を得た。次に樹脂状の固体をエタノール 50 ml に溶かし、水 50 ml、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 2.5 ml を加え、2 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗後、濃塩酸 2 ml を加えた後、減圧下で溶媒を留去し、70% アセトニトリル水溶液より再結晶して融点 104~105 °C の無色結晶 1.6 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1.23 (9H, m, $(\text{CH}_2)_{18}$), 1.40 (3H, s, CH_3CCH_2), 1.64 (2H, m, CH_3CCH_2), 4.50 (2H, d, $J=6\text{Hz}$, ArCH_2NH), 7.26 (6H, m, ArH and NH), 7.61 (H, t, $J=6\text{Hz}$, ArCH_2NH), 8.60 (H, m, NH), 8.70 (H, m, NH^+).

【0095】

〔実施例 47〕

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-ノニルアミノ-2-ベンジルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・炭酸塩

N1-ベンジル-N5-ノニル-ビグアナイド・2 塩酸塩 7.2 g (18.4 ミリモル) にメタノール 140 ml、アセトン 100 ml、濃塩酸 0.5 ml を加えて 18 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール 100 ml に溶かし、水 80 ml、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 8 ml を加え、1.5 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗後、炭酸ガスを吹き込み、析出した結晶をろ別して無色結晶を 4.7 g 得た。この結晶を 70% アセトニトリル水溶液より再結晶すると融点 85~88 °C の無色結晶が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.85 (3H, m, CH_3), 1.21 (18H, m, $(\text{CH}_2)_6$ and $\text{CH}_3 \times 2$), 1.38 (2H, m, NHCH_2CH_2), 3.06 (2H, m, NHCH_2CH_2), 4.31 (2H, m, ArCH_2), 7.27 (5H, m, ArH).

【0096】

〔実施例 48〕

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-ウンデシルアミノ-2-ベンジルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・シュウ酸塩

N1-ベンジル-N5-ノニル-ビグアナイド・2 塩酸塩 8.0 g (19.1

ミリモル) にメタノール 140 ml、アセトン 100 ml、濃塩酸 0.5 ml を加えて 20 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール 100 ml に溶かし、水 60 ml、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 8.4 ml を加え、1.5 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を 70% アセトニトリル水溶液 50 ml に溶かし、シュウ酸二水和物 4.8 g (38.2 ミリモル) を加えて加熱溶解後、冷却し、得られた結晶を 70% アセトニトリル水溶液で再結晶して、融点 105~107 °C の無色結晶を 8.1 g 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.88 (3H, t, $J=6\text{Hz}$, CH_3), 1.24 (16H, m, $(\text{CH}_2)_8$), 1.40 (6H, s, $\text{CH}_3 \times 2$), 1.48 (2H, m, NHCH_2CH_2), 3.29 (2H, m, NHCH_2CH_2), 4.54 (2H, d, $J=5\text{Hz}$, ArCH_2), 7.28 (6H, m, ArH and NH), 7.35 (H, m, NH), 7.86, 8.41, 8.56 (each H, m, COOH , NH , NH^+).

【0097】

〔参考例 1〕

N¹ - (4-メトキシベンジル) - シアノグアニジン・塩酸塩 (実施例 1 の製造法 1 における 8 の化合物)

4-メトキシベンジルアミン・塩酸塩 70.0 g (0.40 モル)、ナトリウムジシアナミド 39.5 g (0.44 モル) にアセトニトリル 800 ml を加え、19 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をメタノールに加熱溶解させ、不溶物をろ別後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルより再結晶して融点 89~92 °C の無色結晶を 67 g 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$: 3.73 (3H, s, CH_3O), 4.19 (2H, d, $J=6\text{Hz}$, ArCH_2), 6.71 (2H, br. m, $\text{NH} \times 2$), 6.90 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 7.19 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 7.19 (H, m, NH).

【0098】

〔参考例 2〕

N¹ - (4-メトキシベンジル) - N⁵ - デシルービグアニド・2 塩酸塩 (実施例 1 の製造法 1 における 10 の化合物)

参考例 1 の化合物 40.0 g (0.17 モル)、1-アミノデカン 27.4 g

(0.17モル) をキシレン 660 ml に懸濁させ、濃塩酸 16 ml を加え、ジーンスターク (水分分留器) を付け 8 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を 70% アセトニトリル水溶液に溶かし、氷冷下、濃塩酸 28 ml を加え、析出した結晶を 70% アセトニトリル水溶液で再結晶して融点 222~224℃ の無色結晶を 62 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.86 (3H, m, CH_3), 1.24 (16H, m, $(\text{CH}_2)_8$), 3.15 (2H, m, NHCH_2), 3.74 (3H, s, CH_3O), 4.38 (2H, m, ArCH_2), 5.38 (H, br. m, NH), 6.92 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 7.32 (2H, m, ArH), 8.60-9.60 (3H, br. m, NHx3).

【0099】

〔参考例 3〕

N¹-4-メトキシフェネチルービグアナイド・塩酸塩 (実施例 15) の製造法 2 における 15 の化合物)

4-メトキシフェネチルアミン・塩酸塩 30.0 g (0.16モル)、ジシアノジアミド 14.1 g (0.17モル) に *n*-プロパノール 200 ml を加え、24 時間還流後、冷却し、析出した結晶をろ別し、ろ液を濃縮、冷却後、析出した結晶を *n*-プロパノールで再結晶して融点 136~139℃ の無色結晶を 22.6 g 得た。(66760)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.80, 3.42 (each 2H, m, ArCH_2CH_2), 3.74 (3H, s, CH_3O), 6.87 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 7.22 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 7.50 (H, br. m, NH), 8.41 (3H, m, NHx3), 9.01 (H, m, NH), 9.48 (H, m, NH^+).

【0100】

<抗菌活性試験>

各実施例で得られた化合物について、抗菌作用を調べるため、日本化学療法学会標準法に従い、最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。

試験菌として、*S. aureus* 209PJC、*MRSA* 97-115、*E. coli* NIHJ JC-2、*P. aeruginosa* PA01 の 4 種を用い、培地は Mueller-Hinton broth (DIFCO) を用い、供試菌 1 白金耳を培地 20 ml に接種し、37℃ で 18~20 時間静置培養した後、滅菌生理食塩水で各菌種とも 10^5 個/ml に希釈して試験菌液とした。

次に各化合物をメタノールに溶解後、培地で 1/2 の段階希釈をして感受性用

測定培地を調整し、試験管に2mlずつを分注した。培地における化合物濃度は、 $100\mu\text{g/ml}$ 及びその 2^n 倍($n=-10\sim 1$)とした。試験菌液をそれぞれの感受性培地に $25\mu\text{l}$ 接種し、 37°C で20～24時間培養後判定を行い、発育が完全に阻止された最低濃度(最小発育阻止濃度、MIC)を測定した。また、対照薬として、20%グルコン酸クロルヘキシジン溶液(和光純薬工業株式会社製)を用いて同様に試験を行った。

試験結果を下記表に示す。表中の数値はMICを表し、単位は $\mu\text{g/ml}$ である。

【0101】

【表1】

菌 株	化 合 物						
	実施例	実施例	実施例	実施例	実施例	実施例	実施例
	1	2	3	4	5	6	7
S. aureus 209PJC	0.4	0.4	1.6	0.4	0.5	0.9	0.2
MRSA 97-115	0.4	0.8	1.6	0.8	0.9	1.8	0.8
E. coli NIHJ JC-2	12.5	12.5	25	50	15	57	12.5
P. aeruginosa PA01	25	50	50	50	30	114	50

【0102】

【表2】

菌 株	化 合 物						
	実施例	実施例	実施例	実施例	実施例	実施例	実施例
	8	9	10	11	12(1)	12(2)	13
S. aureus 209PJC	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.8	1.6
MRSA 97-115	3.1	1.6	6.4	1.6	0.8	1.6	1.6
E. coli NIHJ JC-2	25	100	12.8	>100	25	50	>100
P. aeruginosa PA01	>100	>100	26	>100	25	50	>100

【0103】

【表 3】

菌 株	化 合 物						
	実施例 14	実施例 15(1)	実施例 15(2)	実施例 16(1)	実施例 16(2)	実施例 17	実施例 18(1)
S.aureus 209PJC	3.1	0.4	0.4	0.4	0.4	0.8	0.4
MRSA 97-115	3.1	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8
E.coli NIHJ JC-2	50	25	50	25	25	12.5	6.3
P.aeruginosa PA01	100	50	50	50	25	25	25

【0104】

【表 4】

菌 株	化 合 物						
	実施例 18(2)	実施例 19	実施例 20	実施例 21	実施例 22	実施例 23	実施例 24
S.aureus 209PJC	0.8	0.4	3.1	1.5	0.8	0.8	1.6
MRSA 97-115	1.6	3.1	3.1	3.1	0.8	1.6	1.6
E.coli NIHJ JC-2	6.3	50	50	25	25	>100	50
P.aeruginosa PA01	12.5	100	50	50	25	>100	50

【0105】

【表 5】

菌 株	化 合 物						
	実施例 25	実施例 26	実施例 27	実施例 28	実施例 29	実施例 30	実施例 31
S.aureus 209PJC	1.6	3.1	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6
MRSA 97-115	1.6	6.3	1.6	3.1	1.6	3.1	3.1
E.coli NIHJ JC-2	50	50	25	25	>100	25	12.5
P.aeruginosa PA01	100	50	>100	50	>100	50	25

【0106】

【表6】

菌 株	化 合 物						
	実施例	実施例	実施例	実施例	実施例	実施例	実施例
	32	33	34	35	36	37	38(2)
S.aureus 209PJC	0.8	1.6	1.6	0.8	0.8	0.8	0.4
MRSA 97-115	1.6	3.1	1.6	3.1	1.6	1.6	0.8
E.coli NIHJ JC-2	25	25	50	25	>100	12.5	25
P.aeruginosa PA01	100	50	100	25	>100	25	100

【0107】

【表7】

菌 株	化 合 物						
	実施例	実施例	実施例	実施例	実施例	実施例	実施例
	39	40	41(2)	42	43(1)	43(2)	44
S.aureus 209PJC	0.4	0.4	0.4	0.8	0.4	0.8	0.2
MRSA 97-115	0.8	0.8	0.8	1.6	0.8	1.6	0.8
E.coli NIHJ JC-2	25	25	6.3	12.5	6.3	25	1.6
P.aeruginosa PA01	50	25	12.5	12.5	25	25	12.5

【0108】

【表 8】

菌 株	化 合 物				
	実施例 45	実施例 46	実施例 47	実施例 48	対照薬
S. aureus 209PJC	0.4	0.4	0.4	0.4	0.2
MRSA 97-115	0.4	0.4	0.8	0.8	3.1
E. coli NIHJ JC-2	>100	12.5	12.5	50	1.6
P. aeruginosa PA01	>100	25	12.5	100	50

【0109】

＜殺菌活性試験＞

実施例 1、2、4、15 (1)、22、31、37、38 (2)、43 (1) および 43 (2) の化合物と対照薬について石炭酸係数測定法を用いて殺菌活性の評価を行った。

試験菌には、抗菌活性試験と同様の菌種を用い、使用培地は試験菌の前培養培地として SCD 培地（栄研化学株式会社製）、また殺菌処理後の試験液中の生存菌の増殖培地にはハートインフュージョンブイヨン培地（栄研化学株式会社製）を用い、供試菌 1 白金耳に培地 20 ml に接種し、37℃で 18～20 時間静置培養後、滅菌生理食塩水にて 1×10^7 個/ml に調整し、試験菌液とした。

次に各化合物のメタノール溶液を滅菌水で 1/2 段階希釈をし、5 ml ずつを試験管に分注し、先に調整した試験菌液 0.5 ml を加えよく混和する。1 分、3 分および 5 分経過後、被検液 5 μ l を採取し、ハートインフュージョンブイヨン培地 2 ml に接種し、37℃、40～48 時間培養し、菌の発育の有無を判定する。試験は 3 回行い、うち 2 回以上、菌の発育の認められなかった最小の濃度を最小殺菌濃度（MBC 値）とした。また、対照薬として、20%グルコン酸クロルヘキシジン溶液（和光純薬工業株式会社製）を用いて同様に試験を行った。

試験結果を下記表に示す。表中の数値は MBC を表し、単位は μ g/ml である。

【0110】

【表 9】

菌 株	実施例 1			実施例 2			実施例 4		
	1 分	3 分	5 分	1 分	3 分	5 分	1 分	3 分	5 分
S.aureus 209PJC	6.3	3.1	3.1	12.5	6.3	3.1	50	12.5	6.3
MRSA 97-115	25	6.3	6.3	25	12.5	6.3	25	6.3	6.3
E.coli NIHJ JC-2	6.1	3.1	1.6	6.3	3.1	3.1	3.1	1.6	1.6
P.aeruginosa PA01	1.6	0.8	0.8	3.1	1.6	1.6	3.1	3.1	1.6

【0 1 1 1】

【表 1 0】

菌 株	実施例 15(1)			実施例 22		
	1 分	3 分	5 分	1 分	3 分	5 分
S.aureus 209PJC	12.5	3.1	3.1	12.5	6.3	6.3
MRSA 97-115	25	12.5	6.3	25	25	12.5
E.coli NIHJ JC-2	6.3	3.1	1.6	6.3	6.3	6.3
P.aeruginosa PA01	6.3	3.1	3.1	12.5	3.1	3.1

【0 1 1 2】

【表 1 1】

菌 株	実施例 31			実施例 37			実施例 38(2)		
	1 分	3 分	5 分	1 分	3 分	5 分	1 分	3 分	5 分
S.aureus 209PJC	25	12.5	12.5	12.5	6.3	6.3	12.5	6.3	3.1
MRSA 97-115	25	12.5	6.3	25	25	12.5	25	12.5	12.5
E.coli NIHJ JC-2	12.5	12.5	6.3	12.5	6.3	3.1	6.3	3.1	3.1
P.aeruginosa PA01	12.5	12.5	6.3	3.1	3.1	3.1	6.3	3.1	1.6

【0113】

【表12】

菌 株	実施例 43(1)			実施例 43(2)			対照薬		
	1 分	3 分	5 分	1 分	3 分	5 分	1 分	3 分	5 分
S. aureus 209PJC	25	6.3	6.3	25	6.3	6.3	1 分	3 分	5 分
MRSA 97-115	50	25	12.5	>50	25	25	62.5	62.5	62.5
E. coli NIHJ JC-2	12.5	6.3	3.1	12.5	6.3	6.3	1000	250	125
P. aeruginosa PA01	3.1	3.1	3.1	12.5	6.3	6.3	62.5	31.3	15.6

【0114】

【発明の効果】

本発明化合物およびその塩はいずれも新規化合物であり、これらは強い抗菌作用および殺菌作用を有しているので、抗菌剤あるいは殺菌・消毒剤として極めて有用である。

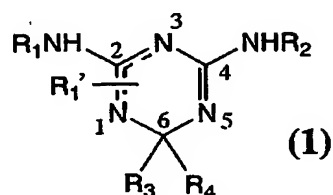
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明の目的は、強い抗菌作用を持つ新規 2, 4-ジアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体またはその塩を提供することである。

【解決手段】 下記一般式 (1) ；

【化 13】



(式中、 R_1 は、水素、またはフェニル基もしくはフェニルアルキル基等を表す

。

$R_{1'}$ は、(a) R_1 が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の 1 位に置換しているフェニル基またはフェニルアルキル基等、(b) R_1 が水素以外のときは、ジヒドロトリアジン環の 1 位または 3 位の窒素原子に結合している水素を表す

。

R_2 および R_4 は、水素または炭素数 1～16 のアルキル基等を表し、その少なくとも一方は、炭素数 6～16 のアルキル基等である。

R_3 は、水素または炭素数 1～3 のアルキル基等を表す。

破線は二重結合の位置が 1、2 位または 2、3 位のいずれかであることを表す

。)

で示される化合物またはその塩を含む抗菌剤。

【選択図】 なし

特願 2002-365927

出願人履歴情報

識別番号

[000236573]

1. 変更年月日

1990年 8月 7日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市東淀川区柴島1丁目4番29号

氏 名

浜理薬品工業株式会社